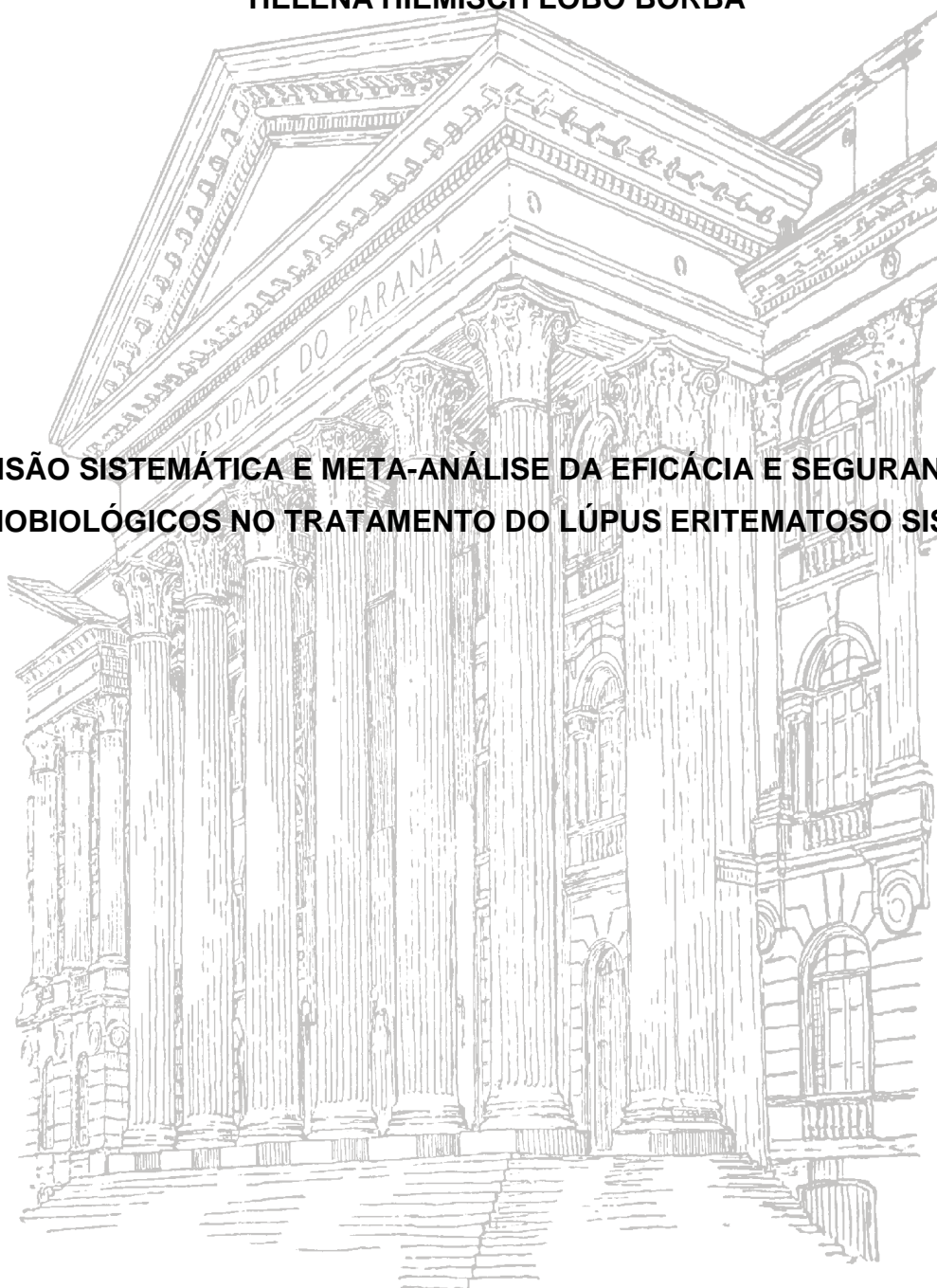


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
IMUNOBIOLOGÍCOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**



CURITIBA

2013

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profª Drª Astrid Wiens Souza

CURITIBA

2013

Borba, Helena Hiemisch Lobo

Revisão sistemática e meta-análise da eficácia e segurança dos
imunobiológicos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico /

Helena Hiemisch Lobo Borba – Curitiba, 2013.

96 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná, 2013.

Inclui bibliografia

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Imunobiológicos. 3. Belimumab.
4. Meta-análise. I. Pontarolo, Roberto. II. Souza, Astrid Wiens.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 616.772

TERMO DE APROVAÇÃO


HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Título: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.


Prof^a. Dr^a. Astrid Wiens Souza
Co-orientadora


Prof. Dr. Marcelo Derbli Schafranski
Universidade Estadual de Ponta Grossa


Prof^a. Dr^a. Shirley Ramos da Rosa Utiyama
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 26 de abril de 2013.

Aos meus pais

e ao Marcus

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, participaram da jornada trilhada até aqui, tornando a elaboração deste trabalho mais divertida e prazerosa.

Dirijo meu maior agradecimento aos meus pais, que têm meu amor e admiração. Agradeço por sempre me apoiarem e aconselharem nas minhas decisões.

Agradeço ao Marcus, a quem amo e admiro muito, por todo o amor, carinho, compreensão, e pela paciência e atenção nos momentos de discussão de temas farmacêuticos. Agradeço por ter me incentivado e apoiado durante todos estes anos.

Agradeço à minha irmã, Luiza, pela paciência de ter assistido aos ensaios de apresentação de seminários, e pela compreensão nos momentos em que tive de me ausentar para me dedicar à elaboração deste trabalho.

Aos meus avós, pelo amor, incentivo, companhia, e por me permitirem o exercício da atenção farmacêutica na avaliação da sua terapia medicamentosa. Agradeço pela confiança e motivação.

Agradeço aos amigos, os que contribuíram de maneira direta ou indireta com a elaboração deste trabalho, mesmo que simplesmente pela companhia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto Pontarolo, a quem admiro pessoal e profissionalmente. Agradeço pela orientação, dedicação, incentivo e pelos valiosos conselhos recebidos ao longo do Mestrado.

À minha coorientadora, Astrid Wiens Souza, pelo tempo dedicado às inúmeras leituras e correções deste trabalho. Agradeço por todo o apoio e disposição em sempre ouvir e esclarecer minhas dúvidas.

De um certo ponto adiante não há mais retorno. Esse é o ponto que deve ser alcançado.

Franz Kafka

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença reumática, sistêmica, crônica e autoimune, a qual afeta aproximadamente dez vezes mais mulheres do que homens. Embora a causa do LES ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos contribuem para o seu desenvolvimento, sendo a presença de autoanticorpos dirigidos contra o núcleo das células a principal característica imunológica da doença. Em virtude das potenciais reações adversas decorrentes dos tratamentos convencionais do LES novos medicamentos têm sido alvo de estudos, a exemplo dos imunobiológicos. Estes medicamentos, embora promissores, exibem alto custo, sendo necessário ponderar a respeito da disponibilização destas novas tecnologias à população. Neste âmbito surge a Medicina Baseada em Evidências, através da qual o gestor público de saúde pode dispor de dados capazes de guiar a sua tomada de decisão. Com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança dos imunobiológicos frente ao grupo placebo no tratamento do LES foi realizada revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Os dados extraídos dos estudos selecionados foram analisados estatisticamente através de meta-análise, sendo que estudos sem grupo placebo ou sem resultados clínicos foram excluídos da análise. A busca foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library, SCIELO, Scopus e International Pharmaceutical Abstracts. Filtros de busca baseados na língua (inglês, alemão, português e espanhol), espécie (espécie humana) e tipo de artigo (ensaios clínicos) foram utilizados para refinar a pesquisa. A partir da revisão sistemática da eficácia e segurança dos imunobiológicos foram selecionados 10 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, dos quais os dados pertinentes foram extraídos. A meta-análise da segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos revelou que estes medicamentos apresentam um perfil de segurança satisfatório no que concerne ao tratamento do LES. A meta-análise da eficácia, segurança e tolerabilidade do belimumabe, único medicamento com dados suficientes para uma análise estatística individualizada, mostrou fortes indícios de boa eficácia para o tratamento do LES, com melhores resultados para a dosagem mais alta do fármaco (10 mg/kg). Foram ainda encontrados indícios de que o belimumabe pode contribuir para a redução da lesão renal do LES, embora ainda não apresente indicação terapêutica para tal. Apesar dos bons resultados obtidos no presente trabalho ainda se faz necessária a condução de mais ensaios clínicos randomizados para a realização de uma meta-análise referente à eficácia dos imunobiológicos, a fim de que se faça a incorporação responsável dos mesmos à saúde pública, com base nas melhores evidências disponíveis na literatura.

Palavras chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Imunobiológicos. Belimumab. Meta-análise.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a rheumatic, systemic, chronic and autoimmune disease which affects approximately ten times more women than men. Although SLE causes remain unclear, it is known that genetic, environmental, hormonal and immunological factors contribute to disease development, and the presence of autoantibodies directed against the cell nuclei is the main immunologic characteristic of the disease. Because conventional treatments may produce adverse events novel drugs are being investigated for the treatment of SLE, as biologic agents. These drugs, although promising, are very expensive, so it is necessary to consider about the availability of these new technologies to population. In this context arises the Evidence-Based Medicine, which can guide the public health manager's decision. In order to evaluate the efficacy and safety of biological agents against placebo in SLE treatment a systematic review of randomized clinical trials was conducted. Extracted data were statistically analyzed by meta-analysis, whereas studies without a placebo group or with lack of clinical data were not included in the statistical analysis. The search was conducted in MEDLINE, Cochrane Library, SCIELO, Scopus e International Pharmaceutical Abstracts databases. Search filters based on language (only english, german, portuguese and spanish), species (only human), and article type (only clinical trials) were used to refine the research. Ten studies were selected from the systematic review of which were extracted efficacy and safety data of biological agents. Meta-analysis on biological agents' safety and tolerability revealed the good safety profile of these drugs for SLE treatment. Meta-analysis on efficacy, safety and tolerability of belimumab, only drug with enough data for a individualized statistical analysis, showed a good efficacy profile for SLE treatment, with better results on 10 mg/kg belimumab. It was found that belimumab may contribute to reduce renal flare associated to SLE, despite yet it presents no indication for it. Despite the results obtained in the present study, more clinical trials are necessary to be conducted in order to perform a meta-analysis on efficacy of biological agents, to make a responsible incorporation of these drugs by public health, based on the best evidence available in the literature.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Biologic agents. Belimumab. Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Hierarquia da Evidência | 39 |
| Figura 2 - Gráfico do risco de viés | 52 |
| Figura 3 - Resumo do risco de viés | 53 |
| Figura 4 - Eficácia do belimumabe na dose de 1 mg/kg | 56 |
| Figura 5 - Eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg | 59 |
| Figura 6 - Avaliação da segurança do belimumabe na dose de 1 mg/kg | 62 |
| Figura 7 - Avaliação da segurança do belimumabe na dose de 10 mg/kg | 64 |
| Figura 8 - Tolerabilidade do belimumabe na dose de 1 mg/kg | 66 |
| Figura 9 - Tolerabilidade do belimumabe na dose de 10 mg/kg | 67 |
| Figura 10 - Segurança dos imunobiológicos – Evento adverso | 71 |
| Figura 11 - Segurança dos imunobiológicos – Evento adverso sério | 72 |
| Figura 12 - Segurança dos imunobiológicos – Infecções | 73 |
| Figura 13 - Segurança dos imunobiológicos – Morte | 74 |
| Figura 14 - Segurança dos imunobiológicos – Reações à infusão | 74 |
| Figura 15 - Tolerabilidade dos imunobiológicos – Descontinuação por falta de eficácia | 75 |

| | |
|--|----|
| Figura 16 - Tolerabilidade dos imunobiológicos – Descontinuação por evento adverso | 76 |
|--|----|

LISTA DE FLUXOGRAMAS

| | |
|--|----|
| Fluxograma 1 - Revisão sistemática dos imunobiológicos | 46 |
|--|----|

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Escala de Jadad | 51 |
| Quadro 2 - Risco de viés | 52 |
| Quadro 3 - Resumo dos tratamentos relativos aos estudos clínicos incluídos na meta-análise da segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos | 70 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Dados basais dos pacientes referentes aos estudos / tratamentos incluídos | 47 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR – *American College of Rheumatology*
AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais
AM – antimaláricos
ANA – *antinuclear antibody*
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APRIL – *a proliferation-inducing ligand*
BILAG – *British Isles Assessment Group*
BLyS – *B-lymphocyte stimulator*
CE – corticosteroides
CI – *Confidence Interval*
DMCD – Drogas Modificadoras do Curso da Doença
DNA – *Deoxyribonucleic Acid*
dsDNA – *double-stranded DNA*
ECR – Ensaio Clínico Randomizado
EUA – Estados Unidos da América
FAN – Fator Anti-Nuclear
FDA – *Food and Drug Administration*
INF – Interferon
IL – Interleucina
IPA – *International Pharmaceutical Abstracts*
ISS – Imunossupressores
IV – Inverso da Variância
IV – Intravenoso
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
LLN – *Lower Limit of Normal*
MBE – Medicina Baseada em Evidências
mTOR – *Mammalian target of rapamycin*
N – Número de pacientes
NMDA – *N-methyl-D-aspartate*
PGA – *Physician Global Assessment*
RNA – *Ribonucleic Acid*

RR – Risco Relativo

SC – Subcutâneo

SDI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*

SELENA-SLEDAI – *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index*

SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SOC – *Standard of Care Therapy*

SRI – *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*

SUS – Sistema Único de Saúde

TLRs – *Toll-like receptors*

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UV – Ultravioleta

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 17 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 19 |
| 2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO | 19 |
| 2.1.1 Histórico e etiologia do lúpus | 19 |
| 2.1.2 Características imunológicas | 20 |
| 2.1.3 Manifestações clínicas..... | 23 |
| 2.1.4 Diagnóstico | 23 |
| 2.1.5 Instrumentos de avaliação da atividade da doença | 26 |
| 2.1.6 Tratamento | 27 |
| 2.2 IMUNOBIOLOGICOS..... | 29 |
| 2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE..... | 36 |
| 3 OBJETIVOS..... | 41 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 41 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 41 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 42 |
| 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA..... | 42 |
| 4.2 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS | 44 |
| 4.2.1 Métodos estatísticos previstos | 44 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 45 |
| 5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS | 45 |
| 5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS..... | 51 |
| 5.3 META-ANÁLISE DO BELIMUMABE | 54 |
| 5.3.1 Meta-análise da eficácia do belimumabe | 54 |
| 5.3.2 Meta-análise da segurança do belimumabe | 60 |
| 5.4 META-ANÁLISE DOS IMUNOBIOLOGICOS..... | 68 |
| 5.4.1 Meta-análise da segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos | 69 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| 6 CONCLUSÃO | 79 |
| REFERÊNCIAS..... | 80 |
| ANEXOS | 88 |

1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças reumáticas que vêm ganhando interesse nos últimos anos desacata-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença autoimune crônica, (ABBAS, 2008), que acomete predominantemente mulheres em idade fértil (ACHOUR, 2012). A prevalência desta doença varia bastante entre as diferentes etnias, verificando-se sua predominância em indivíduos negros (RAHMAN, 2008). Além disso, é constatada uma grande diferença entre os gêneros, satisfazendo a razão de 10 mulheres para cada homem acometido pela doença (MANSON, 2006). Apesar do progresso no prognóstico do LES, os pacientes que apresentam a doença ainda exibem uma taxa de mortalidade cerca de cinco vezes maior em relação aos indivíduos saudáveis. Dentre os principais eventos que levam estes pacientes a óbito pode-se citar falência dos órgãos nobres, além de infecções e doenças cardiovasculares (CHING, 2006).

Embora a causa do LES ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, ambientais e hormonais contribuem para o seu desenvolvimento. Por se tratar de uma doença autoimune, caracterizada pela presença de autoanticorpos produzidos em virtude do reconhecimento errôneo de antígenos próprios, a principal característica imunológica da doença é a presença de anticorpos dirigidos contra componentes do núcleo das células (POSTAL, 2012). Estes anticorpos patogênicos, por sua vez, consistem na principal causa de dano tecidual em pacientes com LES, sendo a sua presença, bem como a sua persistência no organismo do paciente, reflexos da falha na autotolerância do indivíduo (RAHMAN, 2008).

A grande maioria dos pacientes recebe o diagnóstico da doença entre 10 e 50 anos de idade. Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, bem como da ampla multiplicidade no curso da doença (ACHOUR, 2012), o diagnóstico do lúpus ganha certa complexidade. Desta forma, o mesmo é conduzido a partir da combinação de sinais e sintomas clínicos com achados laboratoriais, segundo o ACR (*American College of Rheumatology*) (MANSON, 2006). O diagnóstico da doença é estabelecido somente quando o paciente atende a pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer etapa da vida, estabelecidos pelo ACR em 1982 e revisados em 1997 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). O grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) revisou

de maneira minuciosa os critérios diagnósticos elaborados pelo ACR a fim de propor uma nova estratégia para o diagnóstico da doença (PETRI, 2012). Contudo, este novo critério diagnóstico não consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, o qual ainda considera a classificação elaborada pelo ACR para o estabelecimento do diagnóstico da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O tratamento do LES almeja o controle de períodos agudos da doença, a redução do risco de agravamento da mesma durante períodos em que ela encontra-se estável, e o controle de sintomas que podem incapacitar o paciente, melhorando a sua qualidade de vida (MANSON, 2006). Nos últimos 50 anos observou-se um aumento significativo na taxa de sobrevivência dos pacientes com LES, provavelmente devido à melhora em termos diagnósticos e terapêuticos (CERVERA, 2005).

Recentemente houve um aumento significativo na quantidade de informações científicas relativas à área da Saúde, de modo a se fazer necessária a elaboração de algum instrumento que permita o acesso à síntese destas informações (CORDEIRO, 2007). Neste âmbito, surgiu o que se conhece por Medicina Baseada em Evidências (MBE), que se define como o elo entre a pesquisa científica de qualidade e a prática clínica adequada (DIB, 2007). As revisões sistemáticas e as meta-análises correspondem à melhor fonte de evidência científica para a elaboração de estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica para cada paciente (RIERA, 2006). A relevância das revisões sistemáticas reside na sua capacidade de permitir ao pesquisador tomar a decisão adequada a respeito de tratamentos, com base em dados concretos, de modo a resolver controvérsias terapêuticas (ATALLAH, 1997).

Em virtude do progresso científico que levou ao melhor conhecimento da patogênese do LES, novas estratégias terapêuticas têm sido propostas, a exemplo dos imunobiológicos (POSTAL, 2012). Estas novas abordagens, no entanto, por serem bastante recentes, encontram algumas barreiras para a aprovação por órgãos regulamentadores (FDA, ANVISA). Além de carecerem de dados de eficácia e segurança, estes medicamentos apresentam alto custo, sendo portanto necessário o embasamento científico adequado para guiar a tomada de decisão quanto a sua disponibilização à população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

2.1.1 Histórico e etiologia do lúpus

O termo “lúpus” foi introduzido do século XIII para descrever a lesão facial de caráter erosivo (lesão em asa de borboleta característica da doença), uma vez que se acreditava que ela se assemelhava à mordida de um lobo. Em meados do século XIX, em virtude da retomada do interesse pela doença, constatou-se que o lúpus não se limitava somente à lesão na pele, mas que acometia diversos sistemas do organismo. No início do século XX foram realizados estudos em cadáveres verificando-se que o acometimento dos órgãos internos em virtude da doença poderia ocorrer independentemente da presença da lesão cutânea. Com o advento das novas tecnologias em exames laboratoriais, o entendimento da doença, bem como o seu diagnóstico, foram e têm sido bastante aprimorados (FU, 2011; CHUGH, 2012).

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é classificado como uma doença reumática, autoimune, de característica crônica, (ABBAS, 2008), a qual acomete predominantemente mulheres na idade reprodutiva (ACHOUR, 2012). A prevalência do LES varia bastante dentre as diferentes etnias, sendo de aproximadamente 40 casos em 100.000 pessoas entre europeus, e de 200/100.000 dentre indivíduos negros (RAHMAN, 2008). Além disso, verifica-se uma grande diferença entre os gêneros, satisfazendo a razão de 10 mulheres para cada homem acometido pela doença (MANSON, 2006). Sabe-se que apesar da melhoria no prognóstico do lúpus verificada nos últimos anos, os pacientes acometidos por esta doença ainda apresentam uma taxa de mortalidade cerca de cinco vezes maior em relação aos indivíduos saudáveis. Dentre os principais eventos que levam estes pacientes a óbito pode-se citar falência dos órgãos nobres, além de infecções e doenças cardiovasculares (CHING, 2006).

Embora a causa do lúpus ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, ambientais e hormonais contribuem para o seu desenvolvimento (POSTAL, 2012). Os genes envolvidos no aumento da susceptibilidade à ocorrência do LES incluem aqueles que controlam as respostas autoimunes frente a determinados tipos de autoantígenos, genes que regulam a ativação de células T e B, e genes que influenciam a expressão da resposta inflamatória em determinados órgãos (ROBSON, 2001). Especula-se que pacientes jovens e senis podem apresentar disparidades nos determinantes genéticos da doença, apresentando diferentes respostas aos mecanismos desencadeantes da mesma (CERVERA, 2005). Dentre os fatores ambientais mais relevantes para o surgimento do LES pode-se citar a exposição à radiação UV (ultravioleta) (RAHMAN, 2008), bem como infecções por alguns tipos de vírus, como o Epstein-Barr. Alguns alimentos também têm sido descritos como possíveis indutores do aumento da susceptibilidade ao LES, a exemplo do broto de alfafa (ROBSON, 2001). Além disso, está descrito o lúpus induzido pelo uso de determinados medicamentos, tais como a procainamida, hidralazina e quinidina. As manifestações renais e neurológicas são bastante raras em pacientes com lúpus induzido por medicamento, apresentando majoritariamente acometimento da pele e das articulações (RAHMAN, 2008). O fator hormonal também tem relevância, uma vez que a doença acomete dez vezes mais mulheres do que homens, evidenciando a contribuição dos hormônios femininos para o aumento da predisposição ao desenvolvimento da doença (ABBAS, 2008).

2.1.2 Características imunológicas

Como mencionado anteriormente, o LES é uma doença de característica autoimune, caracterizada pela presença de autoanticorpos produzidos em virtude do reconhecimento errôneo de antígenos próprios. Neste contexto, apesar do destaque para a imunidade adaptativa no desenvolvimento da doença, recentemente foi reconhecida a importância da imunidade inata para este processo. Isso se deve à descoberta de que não somente antígenos externos, como vírus e bactérias exógenas, são capazes de ativar receptores toll-like de células dendríticas e células B, mas também materiais genéticos como DNA e RNA presentes em complexos imunes, os quais se encontram na circulação de pacientes com lúpus (HAHN, 2011).

Os receptores toll-like (TLRs) são componentes críticos da imunidade inata, atuando como sensores de patógenos. Eles agem sobre as células da imunidade inata detectando padrões conservados de micro-organismos patogênicos. Estas células, quando ativadas por estes receptores, levam à maturação de células apresentadoras de antígenos e produção de citocinas inflamatórias (REYNOLDS, 2012; CONNOLLY, 2012).

Os antígenos próprios encontrados no LES abrangem proteínas e DNA que compõem a cromatina, proteínas do spliceossoma, e partículas Ro/La citoplasmáticas. Os autoanticorpos, por sua vez, compreendem os anti-fosfolipídeos, anti-C1q (primeira molécula da via clássica do complemento), além de anticorpos contra as células do sistema hematopoiético, ocasionando citopenias (ROBSON, 2001). Especula-se que os anticorpos anti-fosfolipídeo podem reagir com hemácias e plaquetas, de modo a ocasionar a sua destruição via sistema complemento. Estes anticorpos são ainda considerados um fator de risco para trombose, abortos recorrentes e trombocitopenia em pacientes com LES (CERVERA, 2005).

A grande maioria dos pacientes com LES (mais de 90%) apresenta anticorpos antinucleares, os quais perfazem um indicador diagnóstico sensível, porém não específico para a doença. Anticorpos anti-dsDNA (*anti-double-stranded DNA*) e anti-nucleossomo são mais específicos para o LES, sendo que os primeiros são preditivos de complicações renais (MANSON, 2006). Além disso, quando anticorpos anti-C1q estão presentes juntamente com os anticorpos anti-dsDNA, ocorre uma aceleração do desenvolvimento da nefrite lúpica (NOWLING, 2011). Outros autoanticorpos encontrados na doença incluem o anti-Ro, anti-La e anti-Sm. O primeiro tem sido associado à presença de manifestações cutâneas subagudas; o anti-La com rash malar, lesões cutâneas subagudas, fotossensibilidade, serosite, artrite e trombose; por fim, os anticorpos anti-Sm têm sido associados à prevalência de úlceras orais e miosite (CERVERA, 2005).

Os autoantígenos presentes no lúpus formam-se a partir de debris celulares resultantes do processo de apoptose. Este processo ocorre em virtude da exposição inconveniente de antígenos na superfície das células em apoptose, os quais são reconhecidos pelo sistema imunológico (RAHMAN, 2008). Destarte, assume-se a importância do sistema complemento no desencadeamento da doença, o qual faz a remoção de complexos imunes e de células apoptóticas dos tecidos. Frente à deficiência neste sistema, ocorre o acúmulo destes complexos, culminando com o

aumento do dano inflamatório no tecido e com a liberação de autoantígenos, os quais podem conduzir à resposta autoimune (ROBSON, 2001). A proteína C1q, integrante inicial do complemento, tem a função de se ligar a debris celulares permitindo a sua fagocitose por macrófagos que possuem receptores para esta proteína em sua superfície. Com este sistema defasado, a remoção de debris celulares torna-se então ineficiente (RAHMAN, 2008).

A principal característica imunológica da doença é a presença de autoanticorpos contra componentes do núcleo das células (POSTAL, 2012). Estes anticorpos patogênicos, por sua vez, consistem na principal causa de dano tecidual em pacientes com LES, em virtude da consequente deposição de complexos imunes (RAHMAN, 2008), sendo a sua presença, bem como a sua persistência no organismo do paciente, reflexos da falha na autotolerância do indivíduo. Esta falha decorre da apresentação anormal de autoantígenos juntamente com distúrbios na função de linfócitos T e B (MANSON, 2006). A importância das células B no desenvolvimento do lúpus reside em algumas de suas funções, tais como na apresentação de antígenos, regulação do processo inflamatório por meio de citocinas, além da produção dos autoanticorpos característicos da doença (POSTAL, 2012).

Dentre os marcadores para o LES pode-se mencionar os anticorpos anti-dsDNA. Estes anticorpos são de extrema importância, uma vez que seus níveis séricos indicam a atividade da doença na maioria dos pacientes, além de serem altamente específicos (encontram-se presentes em 70% dos pacientes com lúpus e ocorrem em menos de 0,5% dos indivíduos saudáveis ou com outras doenças autoimunes) (RAHMAN, 2008). O FAN (Fator Anti-Nuclear) é encontrado em cerca de 95% dos pacientes com a doença ativa, no entanto, a pesquisa destes anticorpos é considerada pouco específica para o lúpus. Por outro lado, anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm são classificados como testes específicos, porém de baixa sensibilidade. Sendo assim, é importante ressaltar que a presença de autoanticorpos tem valor clínico somente quando encontrados em pacientes cujas manifestações sejam compatíveis com o diagnóstico do LES (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

2.1.3 Manifestações clínicas

O LES é uma doença clinicamente heterogênea (MANSON, 2006), cujos sinais e sintomas clínicos perfazem uma grande variabilidade (ROBSON, 2001). Destarte, o lúpus é considerado a doença autoimune com a maior diversidade de manifestações clínicas e imunológicas, uma vez que pode comprometer qualquer órgão do corpo (CERVERA, 2005). A doença pode se apresentar na forma suave, com acometimento das articulações e da pele, bem como na forma grave, havendo comprometimento renal e neurológico (O'NAILL, 2005). Dentre as manifestações clínicas mais pronunciadas destacam-se erupções cutâneas, artrite, glomerulonefrite, podendo ainda ser observados quadros de anemia hemolítica e trombocitopenia (ABBAS, 2008). Além disso, pode haver comprometimento de cunho neurológico, caracterizado pela presença de convulsões e até mesmo de psicose (RAHMAN, 2008).

2.1.4 Diagnóstico

A grande maioria dos pacientes recebe o diagnóstico do lúpus entre a terceira e quarta décadas de vida, embora formas tardias da doença já tenham sido constatadas. A forma tardia da doença é bastante rara, apresentando-se com uma menor frequência da incidência de convulsões e psicose lúpica (ACHOUR, 2012). É possível que a expressão menos exuberante do lúpus em indivíduos mais velhos ocorra em virtude da senescência do sistema imunológico característica destes pacientes (CERVERA, 2005).

Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, bem como da ampla multiplicidade no curso da doença (ACHOUR, 2012), o diagnóstico do lúpus ganha certa complexidade. Além disso, foi constatado que os autoanticorpos característicos da doença encontram-se presentes no organismo do paciente anos antes do diagnóstico. Foi verificado em estudos clínicos que este período de latência pode se estender por mais de nove anos (FU, 2011). Desta forma, o diagnóstico do LES é feito a partir da combinação de sinais e sintomas clínicos com achados laboratoriais, segundo o ACR (*American College of*

Rheumatology) (MANSON, 2006). Dentre os exames laboratoriais que auxiliam o diagnóstico, destacam-se a velocidade de hemossedimentação (VHS), uréia e creatinina, complementos (CH50, C3 e C4), hemograma completo com contagem de plaquetas e avaliação dos autoanticorpos (FAN, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-La, anti-Ro). O diagnóstico da doença é estabelecido somente quando o paciente atende a pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer etapa da vida, estabelecidos pelo ACR em 1982 e revisados em 1997 pelo mesmo órgão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013):

1. Rash malar
2. Rash discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras orais
5. Artrite
6. Serosite (pleurite ou pericardite)
7. Desordens renais (proteinúria elevada ou presença de células na urina)
8. Desordens neurológicas (convulsões ou psicose)
9. Desordens hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia)
10. Desordens imunológicas (anticorpos anti-dsDNA, anti-fosfolipídeos e anti-Sm)
11. Anticorpos antinucleares

O grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), com o intuito de aprimorar a relevância clínica e incorporar novos conhecimentos a respeito da patogenia do LES, revisou de maneira minuciosa os critérios diagnósticos elaborados pelo ACR em 1982 e revisados em 1997. Estes critérios apresentam algumas limitações, tais como a omissão de possíveis manifestações neurológicas relacionadas ao LES, bem como de baixos níveis de complemento. Os critérios clínicos e imunológicos elaborados pelo SLICC são cumulativos e não precisam ocorrer simultaneamente. Além disso, este grupo considera que critérios clínicos, bem como parâmetros imunológicos, não devem ser considerados de maneira isolada e independente para o diagnóstico do LES, uma vez que trata-se de uma doença cujas manifestações clínicas são dirigidas por auto-anticorpos. De acordo com este critério de classificação, o diagnóstico do LES é estabelecido quando o paciente apresentar, no mínimo, 4 critérios, sendo pelo menos 1 critério clínico e 1

critério imunológico, ou o paciente deve apresentar nefrite lúpica comprovada por biópsia, somada à presença de anticorpos antinucleares ou anti-dsDNA (PETRI, 2012).

Os anticorpos anti-dsDNA, anti-nucleossomo e anti- α -actina estão fortemente relacionados à manifestação renal da doença. A proteína α -actina desempenha um importante papel na manutenção da atividade dos podócitos renais, os quais participam da filtração glomerular. Já os anticorpos contra receptores de NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), um aminoácido excitatório liberado pelos neurônios, aparentam deter uma importante influência sobre a forma neural do lúpus (RAHMAN, 2008). O lúpus neuropsiquiátrico é visto em aproximadamente 20% dos casos, sendo de difícil diagnóstico, uma vez que não há um teste laboratorial simples e específico para esta finalidade. Deste modo, a constatação da doença com acometimento neurológico pode ser feita com auxílio de exames de ressonância magnética e análise do fluido cerebrospinal, porém estes não são definitivos para o diagnóstico. As síndromes neuropsiquiátricas que podem estar associadas ao lúpus incluem psicose, dores de cabeça, mielopatia, convulsões e disfunção cognitiva, as quais estão envolvidas com o sistema nervoso central. Além destas, podem ser observados quadros relacionados ao sistema nervoso periférico, tais como polineuropatia, miastenia gravis e neuropatia craniana (MANSON, 2006). Apesar de os anticorpos anti- α -actina não serem específicos para o lúpus, eles podem ser analisados como marcadores para o comprometimento renal da doença (RAHMAN, 2008). O lúpus tem como melhor marcador, em termos de atividade, os altos títulos de anticorpos anti-dsDNA. Estes autoanticorpos também estão associados com a presença de manifestações como nefropatia, anemia hemolítica e febre (CERVERA, 2005).

Complicações renais podem ocorrer em cerca de 30% dos pacientes, geralmente nos primeiros anos da doença, sendo que estas perfazem uma das maiores causas de mortalidade relacionada ao LES (MANSON, 2006). Frente a isso, pode-se inferir que os três primeiros anos da doença são altamente críticos, devendo ser estritamente monitorados a fim de alcançar o controle da atividade da mesma (CHING, 2006). O dano aos glomérulos é desencadeado pelos autoanticorpos anti-dsDNA, os quais se ligam a nucleossomos que entraram na corrente sanguínea. Estes complexos formados por anticorpo-nucleossomo, por sua vez, depositam-se na membrana do glomérulo, ativando o sistema complemento, o que culmina com o surgimento da glomerulonefrite (RAHMAN, 2008).

2.1.5 Instrumentos de avaliação da atividade da doença

Com o intuito de avaliar a melhora do paciente mediante o tratamento medicamentoso da doença o clínico pode utilizar alguns instrumentos, sendo o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) – modificado pelo *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus* dando origem ao SELENA-SLEDAI - o índice de maior aplicação (FURIE, 2009; LUIJTEN, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Este índice de atividade é composto por 24 itens, dentre os quais se encontram descritos sinais, sintomas e testes laboratoriais. Conforme a relevância ou gravidade cada item recebe um valor (1 a 8), sendo que o somatório de todos os itens assinalados resulta em um escore final, o qual pode atingir o valor máximo de 105 pontos (quanto mais alto o escore maior o grau de atividade da doença) (BORBA, 2008). A atividade da doença, segundo o resultado deste índice, é mensurada da seguinte forma: Doença inativa (escore igual a zero); atividade leve (escore de 1 a 5); atividade moderada (escore de 6 a 10); atividade alta (escore de 11 a 19); atividade muito alta (escore de 20 ou mais) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Outro instrumento utilizado na avaliação do LES corresponde ao BILAG (*British Isles Assessment Group*), cuja proposta é avaliar a atividade da doença com base na proposição de “intenção de tratar”, ou seja, sobre as hipóteses de tratamentos adequados conforme os tipos de características clínicas do paciente. Segundo o BILAG a atividade do LES está dividida em 8 órgãos ou sistemas, compreendendo um total de 86 itens. A cada item pode ser atribuído um valor, o qual varia de 0 a 4, sendo 0 = ausente, 1 = melhorando, 2 = igual, 3 = pior e 4 = novo ou recorrente. Para cada órgão/sistema do questionário a combinação de respostas gera um escore, o qual pode variar de A a E, de modo que A indica alta atividade da doença e E insinua que ela encontra-se inativa. Através de um programa de computador o escore numérico é convertido em escore alfabético, originando o resultado final do instrumento. De acordo com o resultado alfabético é possível direcionar o tratamento do paciente, de modo que um escore igual a A indica a necessidade de maiores doses de imunossupressores, B sugere uma dose moderada, C implica a necessidade de baixas doses destes medicamentos, D indica

que a doença já não se encontra mais em atividade, e, por fim, um escore E sugere que a doença nunca esteve ativa (RAMSEY-GOLDMAN, 2003).

Physician Global Assessment (PGA) consiste em uma escala analógica visual a qual tem como objetivo avaliar a atividade da doença relativa às duas semanas anteriores à consulta. Esta escala apresenta a desvantagem de ser bastante subjetiva, devendo ser aplicada antes que o clínico empregue outros instrumentos, tais como BILAG ou SELENA-SLEDAI. Para obtenção do escore final do PGA deve ser assinalado, conforme a escala que varia de 0 a 3 pontos, 1 ponto em casos de leve piora da doença, 2 - 2,5 pontos quando houver agravamento moderado, e, em casos de piora severa da doença, o clínico deve marcar 3 pontos. Considera-se piora significativa do quadro da doença quando o paciente obtém um aumento de pelo menos 0,3 pontos em relação ao seu escore basal (LUIJTEN, 2012).

Uma vez que existem diversos instrumentos capazes de avaliar a atividade do LES, faz o questionamento de qual, dentre todos, seria o mais recomendado para tal finalidade. Destarte, no ano de 2005 o órgão FDA (*Food and Drug Administration*) preconizou que pesquisas com medicamentos novos para o LES deveriam estar embasadas em instrumentos capazes de abranger o agravamento e a melhoria em sistemas específicos do organismo. Para tanto, ensaios clínicos recentes têm utilizado um instrumento novo chamado *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI), o qual associa os índices SELENA-SLEDAI (mede a melhoria global da doença), BILAG (avalia a melhora ou agravamento órgão-específico da doença) e PGA (assegura que a melhora observada na atividade da doença não ocorreu em virtude da condição geral do paciente, mas sim considerando um sistema específico) (FURIE, 2009; LUIJTEN, 2012). Para que o paciente seja considerado responsivo a este índice ele deve obter uma redução de 4 ou mais pontos no escore SELENA-SLEDAI, apresentar ausência de um novo escore A no BILAG e não mais do que 1 novo escore B, e ausência de piora no PGA, ou seja, um acréscimo menor que 0,3 pontos em relação ao escore basal (LUIJTEN, 2012).

2.1.6 Tratamento

Sabe-se hoje que a idade em que a doença se inicia, bem como o sexo e os tipos de autoanticorpos presentes, constituem fatores que influenciam a forma como

o lúpus se expressa (CERVERA, 2005). Frente a isso, os objetivos do tratamento do LES incluem o controle de períodos agudos da doença, os quais podem levar o indivíduo a óbito, minimizar o risco de agravamento da doença durante períodos em que ela encontra-se estável, e controlar os sintomas que podem incapacitar o paciente, melhorando a sua qualidade de vida (MANSON, 2006). Em meados do século vinte, os antimaláricos ganharam grande importância no tratamento do lúpus, permanecendo até os dias de hoje como primeira linha de tratamento da doença, uma vez que são capazes de reproduzir taxas de resposta entre 75 e 95% (EZRA, 2012). Destarte, a abordagem terapêutica inicial padrão para o tratamento da forma suave do lúpus é composta por anti-inflamatórios não esteroidais e antimaláricos (hidroxicloroquina). O metotrexato também tem seu emprego no tratamento do lúpus, principalmente nos casos de acometimento da pele e articulações, além de ser considerado um agente poupador de esteroides (O'NAILL, 2005). Em se tratando do lúpus com manifestação renal, a terapia medicamentosa engloba a associação de dois medicamentos imunossupressores, ou seja, altas doses de corticosteroides em conjunto com a ciclofosfamida (MANSON, 2006). Embora a ciclofosfamida apresente bons resultados para a remissão da doença ela é bastante tóxica, fazendo com que outros agentes imunossupressores mais seguros, tais como azatioprina e micofenolato mofetil, sejam preferidos para o tratamento da doença. A azatioprina é um análogo de purina considerado um agente poupador de corticosteroide, e tem a vantagem de apresentar segurança no seu uso durante a gestação. Já o micofenolato mofetil apresenta como mecanismo de ação o bloqueio da proliferação de linfócitos T e B ativados, tendo como metabólito ativo um inibidor da síntese de purina (O'NAILL, 2005).

Os tratamentos convencionais do LES podem ocasionar uma série de reações adversas graves aos pacientes, a exemplo da hidroxicloroquina, a qual pode levar à perda irreversível da visão (EZRA, 2012). Além disso, podem ser verificados efeitos adversos advindos do uso de medicamentos imunossupressores, tais como osteoporose, cistite hemorrágica e infertilidade. Frente a isso, novas terapias têm sido alvo de estudos (MANSON, 2006). Dentre estas, destacam-se os medicamentos imunobiológicos, uma vez que novos alvos terapêuticos tais como células B - as quais são a fonte dos autoanticorpos, células T, citocinas - como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e o sistema complemento, têm sido descritos (POSTAL, 2012). Contudo, estes medicamentos também atuam como agentes

imunossupressores, sendo, portanto, passíveis de preocupação em relação à sua segurança. Quanto aos agentes anti-TNF, por exemplo, importantes considerações devem ser feitas em relação a reações adversas tais como infecções (perfazem uma das principais questões de segurança, sendo o tipo mais comum infecção do trato respiratório superior), citopenias, síndromes *lupus-like*, neoplasias (problema característico da natureza imunossupressora dos agentes anti-TNF), insuficiência cardíaca congestiva. Apesar dos riscos inerentes à terapia com agentes antagonistas do TNF, uma relação risco-benefício bastante satisfatória tem sido demonstrada frente a este tipo de terapia (KEYSTONE, 2005).

2.2 IMUNOBIOLÓGICOS

Os imunobiológicos englobam diversas classes de medicamentos, tais como inibidores de citocinas pró-inflamatórias, agentes que atuam sobre as células B, sobre a coestimulação de células T e sobre o sistema complemento. Com base no artigo de revisão de Postal, 2012 (POSTAL, 2012), foram selecionados vinte medicamentos biológicos para a realização da revisão sistemática. Abaixo se encontra uma breve explicação sobre os principais medicamentos passíveis de serem utilizados no tratamento do LES:

I) Adalimumabe (Humira®): é um anticorpo monoclonal, inteiramente humano, (PAPP, 2012) e foi o primeiro de sua espécie descrito como tendo alta afinidade pelo TNF (VAN DER HEIJDE, 2006). É utilizado na dose de 40 mg, administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com o metotrexato (BÉRTOLO, 2009), ou outras drogas modificadoras do curso da doença (DMCD). Foi constatado, após 24 semanas de tratamento, que a terapia combinada com o metotrexato é segura, proporcionando ainda um rápido controle da atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002).

II) Golimumabe (Simponi®): pertencente à classe dos agentes anti-TNF, o golimumab é um anticorpo monoclonal humano com alta afinidade e especificidade pelo TNF - α , aprovado em diversos países para uso em pacientes com artrite reumatoide (GENOVESE, 2012). Ele é usualmente administrado por via subcutânea na dose de 50 mg, uma vez ao mês, e em associação com metotrexato administrado

via oral, embora ensaios clínicos tenham demonstrado sua efetividade frente à administração por via intravenosa na dose de 2 mg/kg (AZEVEDO, 2010; WEINBLATT, 2012).

III) Certolizumabe pegol (Cimzia®): indicado primariamente para o tratamento da doença de Crohn, corresponde à fração Fab' polietilenoglicolada de anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o TNF - α (CADA, 2008). A peguilação contribui na melhoria farmacocinética do composto, bem como na ampliação do seu tempo de meia-vida. Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda o uso deste medicamento para a doença de Crohn e artrite reumatoide nas doses de 400 mg via subcutânea (fracionados em duas doses de 200 mg nas semanas 2 e 4, e, em seguida, de 400 mg no intervalo de 4 semanas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

IV) Etanercepte (Enbrel®): é uma proteína de fusão solúvel que se liga ao TNF atuando como antagonista desta citocina. É utilizado no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase, sendo investigado quanto ao uso no tratamento do LES (CEPONIS, 2010; POSTAL, 2012). É administrado na dose de 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana; pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao metotrexato (BÉRTOLO, 2009). A estratégia terapêutica de associação com o metotrexato demonstrou ser bem tolerada e segura durante seis meses de tratamento, acarretando benefício adicional quando comparada ao uso do metotrexato como monoterapia no tratamento da artrite reumatoide (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002).

V) Infliximabe (Remicade®): é um anticorpo quimérico monoclonal contra o TNF (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). É administrado na dose de 3 mg/kg, via intravenosa, seguida da mesma dose na segunda e sexta semanas de tratamento e, a seguir, a cada oito semanas. Deve ser preferencialmente utilizado com o metotrexato (dose maior ou igual a 7,5 mg/semana), podendo também ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contraindicação para o uso do metotrexato (BÉRTOLO, 2009). Foi demonstrado que o infliximabe foi efetivo durante cinquenta e quatro semanas de tratamento, auxiliando na prevenção de alterações estruturais radiológicas em pacientes com artrite reumatoide (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002). Este medicamento é geralmente bem tolerado pelo paciente, mas ainda podem ocorrer reações de hipersensibilidade frente à sua administração. Estas

reações podem estar associadas à produção de anticorpos contra o medicamento, sendo que o uso concomitante de drogas imunossupressoras, tais como o metotrexato, pode diminuir a produção destes anticorpos e, conseqüentemente, a ocorrência das reações adversas ao infliximabe. Isso indica que a associação entre infliximabe e metotrexato pode funcionar melhor do que ambos utilizados como monoterapia (MARZO-ORTEGA, 2005).

VI) Rituximabe (Mabthera®): é um anticorpo monoclonal quimérico que possui como alvo células que expressam a molécula CD-20 em sua superfície, sendo, portanto, utilizado como um agente depletor de células B (TULLUS, 2012). No processo de maturação das células B são verificadas as seguintes linhagens celulares, em ordem crescente de maturação: células-tronco linfóides, células pró-B, células pré-B, células B imaturas, células B maduras, e plasmócitos. A molécula CD-20 encontra-se expressa em células B maduras e pré-B, de modo que não é verificada em células-tronco, células pró-B e plasmócitos. Desta forma, o rituximabe promove a depleção de células B presentes na circulação periférica com maior rapidez e eficiência do que quando comparado à depleção de células B presentes no tecido linfóide. Além disso, foi constatado que o rituximabe promove a depleção de células CD-20+ (CD-20 positivas) presentes nos rins de pacientes com nefrite lúpica refratária, ocasionando melhora no quadro clínico (MOK, 2010). O rituximabe está descrito para o tratamento de doenças autoimunes, sendo utilizado em pacientes que não apresentaram boa resposta ao tratamento com os agentes anti-TNF, tendo sido introduzido no ano de 2006 no Brasil para o tratamento da artrite reumatoide (SOLIMAN, 2012). No caso do lúpus, o uso deste medicamento é feito frequentemente associado à ciclofosfamida. Sua administração é feita na dose de 1 g em duas infusões endovenosas, respeitando o intervalo de quinze dias entre uma infusão e outra (TULLUS, 2012). A administração do rituximabe pode ser acompanhada do uso de metilprednisolona via endovenosa e/ou prednisolona via oral, com a finalidade de reduzir a gravidade e a frequência das reações adversas relativas ao processo de infusão (BÉRTOLO, 2009; TULLUS, 2012). As reações adversas mais comuns relatadas por pacientes em uso do rituximabe incluem infecções bacterianas e virais, neutropenia, trombocitopenia, reações relativas ao processo de infusão, náuseas, febre, cefaleia, prurido (THOMAS, 2012).

VII) Ocrelizumabe: é um anticorpo monoclonal humano recombinante que atua como antagonista da porção CD-20 dos linfócitos B, ocasionando a lise destas

células (MORSCHHAUSER,2010; POSTAL, 2012). Este medicamento encontra-se em ensaio clínico/Fase III, com investigação para o uso no tratamento de esclerose múltipla. Foram conduzidos também ensaios clínicos/Fase III para LES extra renal e nefrite lúpica. No entanto, estudos clínicos utilizando ocrelizumabe para o tratamento do LES foram suspensos em virtude de resultados negativos obtidos em ensaios prévios (POSTAL, 2012; REICHERT, 2013).

VIII) Epratuzumabe: foi o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido contra a porção CD-22 dos linfócitos B. CD-22 atua modulando a função das células B, como migração e ativação, sem depletá-las (POSTAL, 2012; WALLACE, 2012). Resultados de ensaio clínico/Fase II demonstraram que o epratuzumab, em dose cumulativa de 2400 mg durante 4 semanas, acarretou melhora na atividade do LES quando comparado ao placebo, 12 semanas após o início do tratamento. Este medicamento encontra-se em estudo/Fase III (HARVEY, 2013).

IX) Abetimus sodium (LJP-394): é um tolerogênio (antígeno indutor de tolerância imunológica) de células B, o qual faz ligações cruzadas com receptores anti-dsDNA presentes na superfície de células B levando à anergia ou apoptose. Além disso, também promove a redução dos títulos de anticorpos anti-dsDNA. Ele é composto de quatro epítopos de DNA de cadeia dupla incorporados a uma plataforma de polietilenoglicol (POSTAL, 2012). Estudos clínicos têm indicado que a administração intravenosa de abetimus sodium promove uma rápida redução dos níveis de anticorpos anti-dsDNA circulantes, ação cujo mecanismo consiste na formação e eliminação do complexo medicamento-anticorpo (CARDIEL, 2008).

X) Edratide: assim como o Abetimus, também é um representante dos tolerogênios. O Edratide é um peptídeo composto por 19 aminoácidos fundamentados em regiões determinantes de complementaridade do anticorpo anti-dsDNA humano (POSTAL, 2012). Os efeitos benéficos deste peptídeo incluem a redução dos níveis de autoanticorpos e a redução de sintomas clínicos da doença, tais como manifestações renais. Alguns estudos têm demonstrado que camundongos com LES tratados com edratide apresentaram redução na secreção e expressão de citocinas patogênicas (TNF- α , interleucina-10), evidenciando o papel deste medicamento na modulação destas substâncias (ELMANN, 2007).

XI) Belimumabe (Benlysta®): é um anticorpo monoclonal inteiramente humano, capaz de se ligar ao chamado estimulador de linfócitos B (BLyS, da sigla em inglês – *B-lymphocyte stimulator*), inibindo especificamente a sua atividade. O

BLyS pertence à família das citocinas e atua promovendo a sobrevivência de células B, bem como a sua diferenciação e sua atividade como produtora de anticorpos (TULLUS, 2012). Desta forma, o bloqueio desta molécula diminui a ativação do sistema imunológico via célula B, reduzindo a atividade da doença (THOMPSON, 2011). O Belimumabe foi recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento do lúpus (POSTAL, 2012), e segundo este órgão, esta substância foi a primeira aprovada para o tratamento da doença em mais de cinquenta anos. A dosagem recomendada é de 10 mg/kg, aplicados por infusão intravenosa, respeitando o intervalo de duas semanas entre uma aplicação e outra para as três primeiras doses, e, posteriormente, as infusões devem ser administradas a cada quatro semanas. Ele é indicado para o tratamento de adultos que apresentam a doença ativa e positividade de autoanticorpos, e que já fazem uso da terapia padrão. Por se tratar de um medicamento novo, com pouca experiência de mercado, o belimumabe não está indicado para pacientes com nefrite lúpica severa e para aqueles que apresentam a doença ativa com envolvimento do sistema nervoso central (SWEETMAN, 2011). As reações adversas mais comuns incluem náusea, diarreia e febre (THOMPSON, 2011).

XII) Atacicepte: é um ativador transmembrana solúvel, modulador de cálcio, pertencente à classe dos agentes bloqueadores do BLyS (POSTAL, 2012). O atacicepte é uma proteína de fusão cujo mecanismo de ação consiste na ligação e bloqueio do BLyS, o qual encontra-se altamente expresso em pacientes com doenças autoimunes (CHUGH, 2012). Além de se ligar ao BLyS, este agente biológico tem afinidade pelo APRIL (*a proliferation-inducing ligand*), o qual também pertence à família do fator de necrose tumoral. Tanto BLyS como APRIL são produzidos por uma ampla variedade de células, e atuam auxiliando na sobrevivência e proliferação de células B. Desta forma, o atacicepte é capaz de neutralizar BLyS e APRIL, impedindo que eles se liguem aos seus receptores nas células B. Destarte, a ação esperada deste medicamento é a redução de células B maduras circulantes, com a consequente diminuição dos níveis de imunoglobulinas (TAK, 2008).

XIII) Abatacepte (Orência®): é uma proteína de fusão que possui a capacidade de inibir a coestimulação de células T. Seu mecanismo de ação reside na sua propriedade de bloquear moléculas coestimulatórias, impedindo a ligação dos receptores CD-28 e CTLA4 expressos na superfície de células T, com moléculas

B7 presentes na superfície de células B (MOK, 2010). Normalmente é administrado como infusão intravenosa em diferentes doses dependendo da massa corpórea do paciente: 500 mg em pacientes com menos de 60 kg; 750 mg em pacientes entre 60 e 100 kg; 1000 mg em pacientes com mais de 100 kg. A segunda dose deve ser ministrada de duas a quatro semanas após a primeira infusão e, posteriormente, a administração deve ser realizada a cada quatro semanas (BÉRTOLO, 2009). Aparentemente, a eficácia deste medicamento é menos expressiva quando comparada a dos agentes anti-TNF- α (CEPONIS, 2010).

XIV) Efalizumabe (Raptiva®): é um anticorpo monoclonal que interfere na ativação das células T, bem como na sua reativação, extravasamento, e migração da circulação para a pele. Desta forma, o efalizumab é utilizado para o tratamento das manifestações cutâneas do LES (POSTAL, 2012). Este medicamento é administrado semanalmente por via subcutânea, sendo a primeira dose correspondente a 0,7 mg/kg e as doses seguintes a 1,0 mg/kg. O efeito terapêutico do efalizumabe tem início rápido, podendo ser observado já nas primeiras semanas de tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006).

XV) Sirolimus (Rapamicina®): pertence à classe dos bloqueadores da coestimulação das células T, atuando através da interação com o mTOR (*Mammalian target of rapamycin*). Esta molécula exerce diversas funções na regulação da sinalização intracelular em células T e B, controlando a expressão de receptores de linfócitos T associados a proteínas sinalizadoras. Além disso, atua aumentando o fluxo de cálcio intracelular (POSTAL, 2012). Em camundongos com LES tratados com sirolimus foi observada a normalização da produção de interleucina-2 e da proliferação de células T, prevenindo, desta forma, a elevação dos níveis de anticorpos anti-dsDNA e o desencadeamento de glomerulonefrite, aumentando a sobrevivência destes animais. Desde 1999 o sirolimus tem sido utilizado no tratamento da rejeição de transplantes renais, mostrando eficácia e segurança para esta finalidade (FERNANDEZ, 2006).

XVI) Sifalimumabe: é um anticorpo monoclonal humano o qual atua por meio do bloqueio de diversos subtipos de interferon alfa (INF- α) (POSTAL, 2012). O INF- α tem sido implicado como uma substância importante na patogênese do LES, estando associado a uma alta atividade da doença quando presente em níveis elevados. Em estudo clínico de Fase 1a foi demonstrado que doses únicas de sifalimumab administradas em pacientes com LES foram capazes de inibir o INF de

forma linear e de maneira dose-dependente. No estudo de Petri, 2013 (PETRI, 2013), após administração intravenosa de múltiplas doses de sifalimumab em adultos com LES moderado/grave, foram observados resultados satisfatórios quando à segurança e tolerabilidade deste medicamento.

XVII) Rontalizumabe: é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o INF- α , assim como o Sifalimumabe (POSTAL, 2012). Este medicamento foi desenvolvido como um potencial agente terapêutico para o tratamento do LES, já que foi projetado para se ligar e neutralizar todos os subtipos de INF- α humanos. Sabe-se atualmente que a presença do INF tem sido correlacionada com a presença de anticorpos anti-dsDNA e com manifestações clínicas, demonstrando a sua importância na patogênese da doença (MCBRIDE, 2012).

XVIII) Anakinra (Kineret®): é uma versão não glicosilada do antagonista do receptor da interleucina 1 humana (IL-1). Este medicamento age neutralizando a atividade biológica da IL-1, cujos níveis elevados estão associados à alta atividade da doença. Este medicamento possui maiores indicações para o tratamento da artrite lúpica (POSTAL, 2012). As ações descritas do anakinra compreendem a redução da artrite, diminuição da destruição da cartilagem e da reabsorção óssea em pacientes com artrite reumatoide, tendo sido aprovado nos EUA e na Europa em meados de 2001 para o tratamento da artrite reumatoide severamente ativa. Além da sua ação sobre a inflamação nas articulações, sabe-se que a IL-1 possui um importante papel no desenvolvimento de nefrite em pacientes com LES, o que justifica a investigação quanto ao uso deste medicamento no tratamento do lúpus (OSTENDORF, 2005).

XIX) Tocilizumabe (Actemra®): é um anticorpo anti-interleucina 6 (anti-IL-6). Esta interleucina possui diversas ações sobre a atividade inflamatória, tais como a indução da diferenciação de células B em plasmócitos e liberação de anticorpos, além de promover a proliferação de células T, a sua diferenciação em linfócitos T citotóxicos e a inflamação local. Foi verificado que a IL-6 encontra-se altamente expressa em pacientes com nefrite lúpica, o que sugere que o tratamento com o tocilizumabe seja bastante promissor nestes casos (POSTAL, 2012).

XX) Eculizumabe (Soliris®): pertence à classe dos inibidores do sistema complemento, o qual amplifica a resposta inflamatória do paciente em virtude da ativação frente à deposição de complexos imunes (característicos da doença). O Eculizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína C5 do sistema

complemento, inibindo, portanto, todo o restante da cascata que leva à formação do complexo de ataque à membrana. Este medicamento já possui seu uso aprovado pelo FDA para o tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna (POSTAL, 2012).

Atualmente no Brasil encontram-se registrados os medicamentos adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe (bloqueadores do TNF), rituximabe (depletor de linfócitos B), abatacepte (modulador da coestimulação de células T), tocilizumabe (inibidor a IL-6). Os agentes atualmente disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são adalimumabe, etanercepte e infliximabe. (SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, 2012) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide. Os pacientes com LES somente têm acesso a estes medicamentos por via judicial. No Brasil, o etanercepte também encontra-se aprovado para o tratamento da psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide juvenil e espondilite anquilosante. O infliximabe está aprovado para o tratamento da psoríase e artrite psoriática no Brasil, para o tratamento da doença de Crohn, artrite reumatoide e espondilite anquilosante na Europa e Estados Unidos (EUA), e ainda para a artrite psoriática nos EUA. O adalimumabe também encontra-se aprovado para o tratamento da artrite psoriática no Brasil e para o tratamento da artrite reumatoide nos EUA e Europa. Por fim, o efalizumabe está aprovado no Brasil, EUA e Europa para o tratamento da psoríase (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006). Pode-se verificar que muitos dos medicamentos imunobiológicos ainda se encontram em estudo clínico ou na fase de registro, sendo que alguns deles ainda não possuem as indicações clínicas estritamente definidas.

2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Nos últimos anos houve um aumento significativo na quantidade de informações científicas relativas à área da Saúde, de modo a se fazer necessária a elaboração de algum instrumento que permita aos gestores de saúde o acesso à síntese destas informações (CORDEIRO, 2007). Neste âmbito, surgiu o que se conhece por Medicina Baseada em Evidências (MBE), que se define como o elo entre a pesquisa científica de qualidade e a prática clínica (DIB, 2007). Em outras palavras, a MBE corresponde à análise crítica e aplicação racional da informação

científica com o intuito de aprimorar a qualidade dos serviços em saúde (LOPES, 2000), sendo subsidiada por instrumentos como as revisões sistemáticas, seguidas ou não por meta-análise (CORDEIRO, 2007).

A revisão sistemática da bibliografia científica médica tem por finalidade avaliar um conjunto de desfechos clínicos, como segurança e eficácia de determinado medicamento, e pode ser realizada seguida de meta-análise, o que aumenta o seu nível de evidência. A meta-análise corresponde à análise estatística dos dados obtidos a partir da revisão sistemática, sendo realizada por meio de softwares próprios (ATALLAH, 1997). As meta-análises, portanto, possuem a capacidade de aumentar o poder estatístico das revisões sistemáticas, uma vez que detectam possíveis diferenças (heterogeneidade) entre os estudos selecionados, reduzindo o intervalo de confiança, além de serem relativamente fáceis no que concerne à sua interpretação (DIB, 2007). As revisões sistemáticas e as meta-análises correspondem à melhor fonte de evidência científica para a elaboração de estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica para cada paciente (RIERA, 2006). Isso é possível uma vez que os revisores realizam várias etapas de triagem dos estudos encontrados nas bases de dados disponíveis, bem como a avaliação crítica da qualidade dos artigos que serão incluídos na revisão sistemática para a leitura na íntegra e posterior extração dos dados. Esta coleta sistemática dos dados dispersos na literatura, seguido de análise estatística, torna-se relevante no âmbito da saúde pública pela capacidade de permitir ao gestor de saúde tomar a decisão adequada a respeito dos tratamentos disponíveis para a população e os que ainda se encontram em fase de estudo, de modo a resolver controvérsias terapêuticas com base em dados concretos (ATALLAH, 1997).

De maneira mais detalhada, a revisão sistemática corresponde a uma revisão planejada da literatura científica disponível, realizada através do emprego de métodos sistemáticos a fim de identificar, selecionar e avaliar de maneira crítica os estudos elegidos a partir de questão formulada pelo pesquisador (SOUZA, 2009). Uma questão bem formulada é de suma importância para que uma revisão sistemática tenha início, uma vez que é a pergunta que define as estratégias a serem adotadas para identificar os estudos que serão incluídos, bem como os dados a serem coletados (CORDEIRO, 2007). Além disso, uma boa pergunta diminui as possibilidades da ocorrência de erros sistemáticos, ou seja, vieses.

A elaboração da pergunta científica, a qual norteará a revisão sistemática, deve considerar alguns itens fundamentais, tais como a situação clínica (tipo de doença), intervenção (tratamento a ser analisado), grupo-controle (placebo, por exemplo), desfecho clínico (cura, por exemplo) (DIB, 2007). A utilidade das revisões sistemáticas reside na sua função em integrar informações advindas de um conjunto de estudos conduzidos aleatoriamente a respeito de uma determinada intervenção, além de auxiliar pesquisas futuras, uma vez que caracteriza temas que carecem de evidência científica (SAMPAIO, 2007).

A revisão sistemática é conduzida, portanto, através da realização de um estudo retrospectivo secundário que tem por objetivo avaliar, de maneira crítica, estudos clínicos primários (ensaios clínicos randomizados, por exemplo), convertendo a informação dispersa em conhecimento fundamentado (RIERA, 2006). Desta forma, os alvos da investigação das revisões sistemáticas são os estudos primários, os quais devem ser selecionados a partir de um protocolo sistemático estabelecido (CORDEIRO, 2007), de modo que a qualidade da revisão sistemática depende da qualidade dos estudos primários tomados como base (SAMPAIO, 2007). Dentre os princípios gerais da revisão sistemática podem ser mencionados a exaustão na pesquisa dos estudos analisados, a seleção criteriosa dos estudos através de critérios de inclusão e exclusão elaborados pelo pesquisador, a avaliação da qualidade da metodologia empregada e a mensuração do efeito dos tratamentos a partir do emprego de técnicas estatísticas (GALVÃO, 2004). A sistematização visa à redução de vieses que poderiam ocorrer mediante a realização de uma revisão não sistemática (revisão da literatura) (SOUZA, 2009).

Uma revisão sistemática de qualidade permite o exercício de uma boa prática clínica, e por esta razão, constitui parte importante da medicina baseada em evidências (RIERA, 2006). Através do uso de ferramentas que variam da Epidemiologia Clínica, passando pela Metodologia Científica, até a Informática, com a finalidade de disponibilizar a informação na sua melhor forma possível, as revisões sistemáticas possibilitam a tomada de decisão com embasamento científico concreto (CORDEIRO, 2007). Destarte, a revisão sistemática é um importante subsídio para a MBE, na qual os resultados obtidos da pesquisa são angariados, categorizados, avaliados e compendiados (GALVÃO, 2004).

Segundo Sampaio (2007), as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise ocupam o topo da hierarquia da evidência, conforme demonstra a figura a seguir:

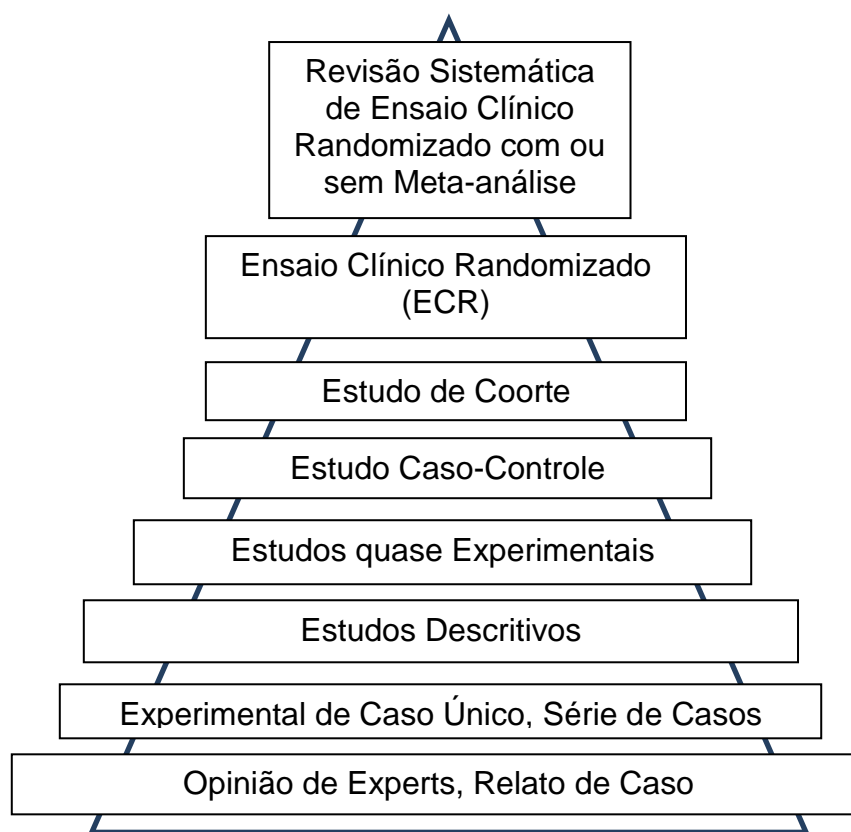


Figura 1: Hierarquia da evidência
 FONTE: Sampaio, 2007

A elaboração de uma revisão sistemática pode ser realizada em algumas etapas (GALVÃO, 2004):

I) Construção do protocolo: garante que a pesquisa seja desenvolvida com rigor. É composto pela pergunta da revisão, critérios de inclusão e exclusão, estratégia de busca, método de avaliação da qualidade da pesquisa, coleta e síntese dos dados a serem obtidos.

II) Definição da pergunta: é a atividade mais importante da revisão sistemática, uma vez que a pergunta formulada dita quais serão os estudos incluídos, excluídos, quais as estratégias de busca que serão utilizadas, e quais os dados que devem ser angariados.

III) Busca dos estudos: deve ser conduzida de forma ampla e sistematizada, em diferentes bases de dados, com a finalidade de obter um mínimo de viés.

IV) Seleção dos estudos: é conduzida pelos critérios estabelecidos no protocolo. Para garantir a qualidade desta etapa, mais de um revisor deve avaliar os estudos selecionados.

V) Avaliação crítica dos estudos: deve ser realizada com rigor metodológico a fim de investigar se os dados das pesquisas são satisfatórios para serem considerados na revisão.

VI) Coleta dos dados: esta etapa varia conforme a revisão sistemática, estando relacionada à pergunta formulada no início do processo.

VII) Síntese dos dados: pode ser realizada através de meta-análise, através da qual o revisor pode estimar os desfechos da intervenção investigada, como eficácia e segurança de determinado tratamento medicamentoso.

Outro fator a ser considerado nas revisões sistemáticas corresponde ao viés de publicação. Este consiste na tendência de serem publicados com maior frequência estudos com resultados positivos a respeito da intervenção avaliada, em detrimento dos resultados negativos, sendo que ensaios clínicos contemplando pequenas amostras populacionais são mais suscetíveis a este tipo de viés. No entanto, alguns critérios podem ser adotados a fim de reduzir o viés de publicação, tais como a condução da busca sistemática em uma grande quantidade de bases de dados, além da investigação de estudos registrados mas não publicados. O viés de publicação pode ser avaliado de maneira estatística, por meio de gráfico de dispersão em funil (*Funnel plot*), o qual correlaciona o tamanho da amostra populacional avaliada no estudo com o viés. No que concerne à sua interpretação, o gráfico em forma de funil simétrico indica ausência de viés de publicação (SOUSA, 2009). No entanto, um gráfico assimétrico não necessariamente é reflexo deste tipo de viés. Por esta razão, a *Cochrane Collaboration* recomenda a avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, realizada através de uma ferramenta que contempla características relativas à qualidade metodológica do estudo. Este instrumento permite a avaliação subjetiva de parâmetros como a qualidade da randomização, bem como do cegamento, a apresentação de todos os resultados os quais os autores se propuseram a avaliar no ensaio clínico, a qualidade e relevância dos desfechos avaliados, e a possibilidade de o estudo apresentar outras fontes de viés. (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

A MBE desempenha, portanto, um importante papel na prática clínica, uma vez que aumenta a consciência dos profissionais da área da saúde a respeito da necessidade do uso de boas evidências científicas na busca de melhorias na qualidade do atendimento aos pacientes (DIB, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, mediante tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, a segurança e eficácia dos seguintes medicamentos imunobiológicos: etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, ocrelizumabe, epratuzumabe, abetimus sodium, edratide, belimumabe, atacicepte, abatacepte, efalizumabe, sirolimus, infliximabe, sifalimumabe, rontalizumabe, anakinra, tocilizumabe e eculizumabe.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática para a busca de dados de eficácia e segurança dos imunobiológicos etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, ocrelizumabe, epratuzumabe, abetimus sodium, edratide, belimumabe, atacicepte, abatacepte, efalizumabe, sirolimus, infliximabe, sifalimumabe, rontalizumabe, anakinra, tocilizumabe e eculizumabe para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico;
- Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico por meio da realização de meta-análise.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Com base no artigo de revisão de Postal, 2012 (POSTAL, 2012), no qual são abordados diversos medicamentos imunobiológicos e explorada a sua capacidade de emprego no tratamento do lúpus, foram selecionados vinte medicamentos a serem englobados na estratégia de busca da revisão sistemática, de modo que foram abrangidas todas as classes de imunobiológicos abordadas no artigo (anticitocinas, anti-células B, anti-células T, anticomplemento). Com o intuito de complementar a pesquisa, foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicas para incorporar outros medicamentos à pesquisa sistemática. No entanto, não foram encontrados outros exemplares interessantes de imunobiológicos, fechando a estratégia de busca, portanto, com os vinte medicamentos previamente mencionados nos objetivos do presente trabalho.

Destarte, a fim de reunir evidências sobre a eficácia e segurança dos agentes etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, ocrelizumabe, epratuzumabe, abetimus sodium, edratide, belimumabe, atacicepte, abatacepte, efalizumabe, sirolimus, infliximabe, sifalimumabe, rontalizumabe, anakinra, tocilizumabe e eculizumabe em pacientes com lúpus eritematosos sistêmico, foi feita uma busca sistemática da literatura. Para conduzir a revisão sistemática, foi utilizada a diretriz metodológica internacional “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2009*”.

A revisão sistemática foi conduzida por meio das seguintes bases de dados, conforme consta no Anexo 1: MEDLINE/Pubmed, Cochrane Library, SCIELO, Scopus, e International Pharmaceutical Abstracts (IPA). Para a busca dos trabalhos foram utilizados os seguintes descritores: lúpus eritematoso sistêmico (systemic lupus erythematosus), ensaios clínicos (clinical trials), randomizados (random*), etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, ocrelizumab, epratuzumab, abetimus sodium, edratide, belimumab, atacicept, abatacept, efalizumab, sirolimus, infliximab, sifalimumab, rontalizumab, anakinra, tocilizumab e eculizumab. Quando necessário, os descritores booleanos “and” e “or” e filtros de

busca foram utilizados. Os filtros utilizados estavam baseados na língua (somente estudos publicados em inglês, espanhol, alemão e português), espécie (apenas seres humanos), e tipo de artigo (somente ensaios clínicos randomizados). Foram considerados trabalhos publicados até agosto de 2012.

Dois revisores independentes realizaram a busca sistemática e selecionaram os artigos baseado no título e resumo. Foram selecionados estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram a eficácia ou a segurança dos imunobiológicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Após esta etapa, os revisores compararam os estudos incluídos. Se houvesse discordâncias, um terceiro revisor era consultado. Os artigos selecionados foram lidos independentemente na íntegra.

Dos estudos incluídos foram extraídos dados de eficácia e segurança do uso desses medicamentos (as tabelas elaboradas para a extração dos dados são apresentadas no Anexo 2). A eficácia dos medicamentos foi avaliada através dos seguintes desfechos: SELENA-SLEDAI score (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index*), SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*), normalização de C3 (< 90 mg/kg), e negativação de anti-dsDNA. Os dados de segurança foram avaliados conforme relatos de eventos adversos (de qualquer tipo), evento adverso sério (eventos que requerem hospitalização prolongada, colocam a vida do paciente em risco, levam a óbito, ou são considerados sérios pelo autor [EDWARDS, 2000]), evento adverso severo (avaliados de acordo com a gravidade/severidade do evento apresentado), morte, neoplasias, infecções, e reações à infusão. Composto a análise de segurança ainda foi avaliada a tolerabilidade dos medicamentos, utilizando como desfechos a descontinuação devido à falta de eficácia e descontinuação em virtude da ocorrência de eventos adversos. Esses dados foram tabelados e comparados entre si. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da escala de Jadad, cujo modelo encontra-se no Anexo 2. Segundo a avaliação de Jadad, para o estudo ser classificado como tendo uma boa qualidade metodológica ele deve obter um escore igual ou superior a 3 pontos (JADAD, 1996). Foi avaliado, ainda, o risco de viés dos estudos por meio da ferramenta da *Cochrane Collaboration* – Anexo 2, disponibilizada no Cochrane – Handbook de revisões sistemáticas de intervenções em saúde (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

4.2 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS

4.2.1 Métodos estatísticos previstos

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software Review Manager, versão 5.0. O risco relativo (RR) foi o método estatístico escolhido para a avaliação das variáveis dicotômicas de eficácia e segurança, usando o modelo de inverso da variância (IV), com um intervalo de confiança de 95% (modelo de efeitos randômicos) (LITTELL, 2008).

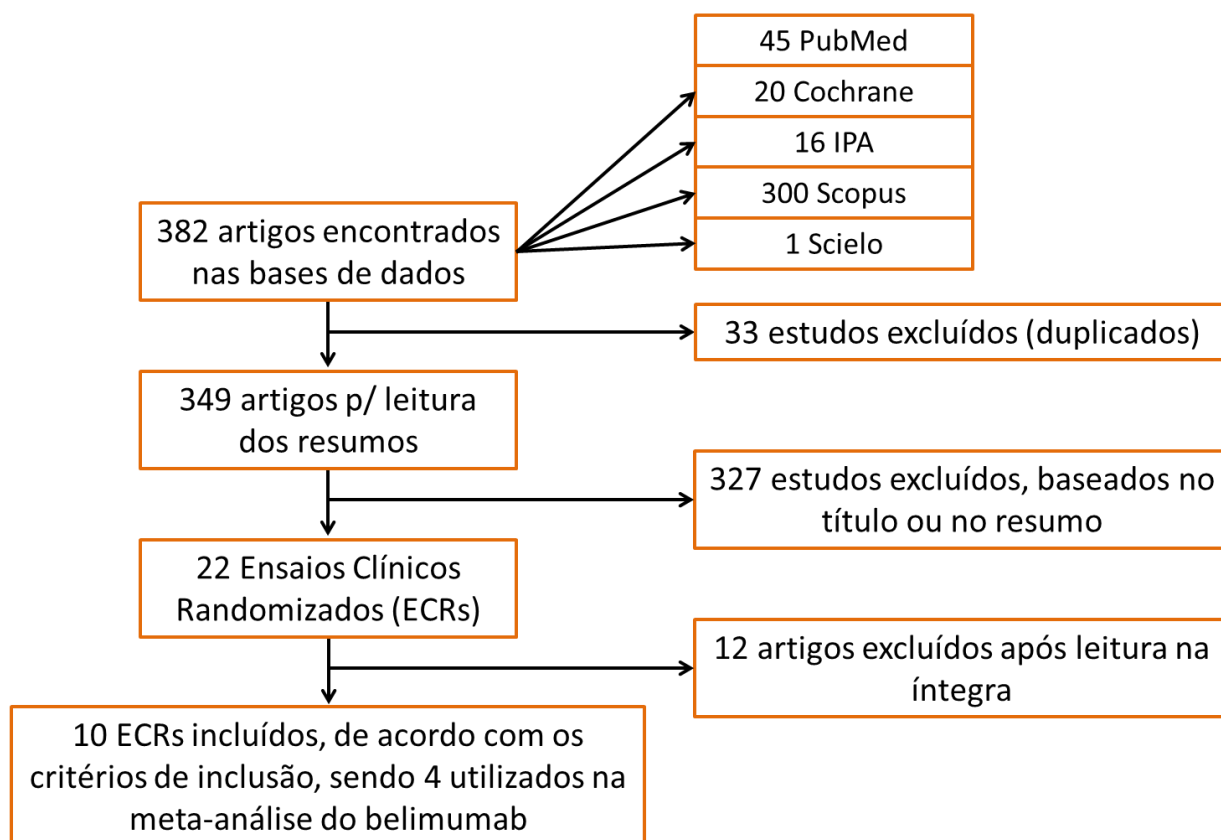
A heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise foi avaliada conforme os resultados de I^2 , o qual apresenta fácil interpretação. Os valores de I^2 são medidos em porcentagem, podendo variar de 1 a 100%. Deste modo, a heterogeneidade pode ser classificada como baixa ($I^2 \leq 25\%$), moderada ($25\% < I^2 < 50\%$), ou alta ($I^2 \geq 50\%$) (HUEDO-MEDINA, 2006).

Para os estudos apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) foi realizada análise de sensibilidade de modo que os revisores efetuaram a retirada individual dos estudos incluídos na meta-análise, verificando se ocorreram alterações nos valores de I^2 (especialmente a sua diminuição para valores inferiores a 50%). Se isto fosse observado, os revisores saberiam qual dos estudos seria o responsável pela alta heterogeneidade, para posterior investigação de diferenças estatísticas, clínicas ou metodológicas do estudo em questão quando comparado aos demais. Como o efeito randômico corrige as heterogeneidades estatísticas entre os estudos, neste caso não se faz necessária a exclusão do estudo gerador da heterogeneidade da meta-análise (LITTELL, 2008).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

Utilizando a estratégia de busca elaborada para o presente trabalho, cujas palavras-chave encontram-se no Anexo 1, foram encontrados 349 artigos nas bases de dados eletrônicas (Fluxograma 1). Após a leitura dos títulos e/ou abstracts por 2 revisores independentes, 327 ensaios clínicos foram excluídos da meta-análise, uma vez que não contemplaram todos os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os 22 artigos restantes foram então lidos na íntegra pelos mesmos dois revisores, de maneira independente, para reduzir o risco de viés. Após este procedimento, 12 artigos foram excluídos (Anexo 3) porque não cumpriram com os critérios de inclusão estabelecidos (4 não compararam o tratamento medicamentoso com um grupo placebo; 1 modificou a dose do medicamento estudado no decorrer do ensaio clínico; 1 não revelou os dados de eficácia e segurança; 1 não tratava somente do lúpus eritematoso sistêmico, contemplando outras doenças que não eram do interesse do presente trabalho; 3 descreviam dados de outros estudos; 1 não mostrou os dados basais dos pacientes incluídos no estudo; 1 avaliou desfechos que não eram do interesse do nosso estudo). Ao final do processo, foram obtidos 10 estudos (todos randomizados, duplo-cegos, e com grupo placebo). Destes, 4 avaliavam o uso do belimumabe no tratamento do LES, permitindo então a realização de meta-análise. Os demais artigos tratavam de outros medicamentos (2 do abetimus sodium, 1 do atacicepte, 1 do abatacepte, 1 do sifalimumabe, e 1 do rituximabe), possibilitando a realização de meta-análise da segurança dos imunobiológicos de maneira geral.



Fluxograma 1. Revisão sistemática dos imunobiológicos

Os dados basais dos pacientes pertencentes aos estudos incluídos são contemplados na Tabela 1, seguida de uma breve descrição destes estudos.

Tabela 1. Dados basais dos pacientes referentes aos estudos / tratamentos incluídos.

| ESTUDO/TRATAMENTO | N | IDADE (ANOS) | ISS PRÉVIO N (%) | CE PRÉVIO N (%) | AM PRÉVIO N (%) | DURAÇÃO DA DOENÇA (ANOS) mediana | SELENA-SLEDAI mediana | SDI | ANTI-dsDNA (UI/mL) mediana | ANA ≥ 1:80 N (%) | C3 ≤ LLN N (%) | C3 (mg/dL) |
|--|-----|--------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------|-----------|----------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| Furie, 2008 | | | | | | | | | | | | |
| Belimumab IV 1 mg/kg | 15 | 36 (22-56) | NR | 14 (93) | NR | 3,4 (0,4-13) | 2 (0-6) | NR | 6,0 (4,0-65,5) | 13 (87) | NR | NR |
| Belimumab IV 4 mg/kg | 14 | 48,5 (23-62) | NR | 9 (54) | NR | 8,7 (0,4-37,7) | 0 (0-5) | NR | 4,5 (4,0-24,0) | 14 (86) | NR | NR |
| Belimumab IV 10 mg/kg | 14 | 37 (22-61) | NR | 10 (71) | NR | 6,3 (1,8-20,8) | 2 (0-8) | NR | 27,0 (4,0-257,0) | 13 (93) | NR | NR |
| Belimumab IV 20 mg/kg | 14 | 38,5 (23-80) | NR | 8 (57) | NR | 8,0 (0,3-29,4) | 2 (0-4) | NR | 5,0 (4,0-729,0) | 13 (93) | NR | NR |
| Placebo | 13 | 38 (30-58) | NR | 9 (69) | NR | 5,3 (0,4-15,3) | 4 (0-4) | NR | 9,5 (4,0-162,5) | 12 (92) | NR | NR |
| Wallace, 2009 | | | | | | | | | | | | |
| Belimumab IV 1,0 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 52 semanas + SOC | 114 | 42,0 ± 11,7 | 52 (45,6) | 78 (68,4) | 80 (70,2) | 8,5 ± 7,2 | 9,9 ± 0,4 | NR | NR | 80 (70,2) | NR | 110,0 ± 3,6 |
| Belimumab IV 4,0 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 52 semanas + SOC | 111 | 42,6 ± 10,7 | 59 (53,2) | 73 (65,8) | 72 (64,9) | 10,1 ± 9,2 | 9,4 ± 0,5 | NR | NR | 82 (73,9) | NR | 109,4 ± 3,0 |
| Belimumab IV 10,0 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 52 semanas + SOC | 111 | 41,8 ± 11,7 | 58 (52,3) | 74 (66,7) | 77 (69,4) | 8,5 ± 8,0 | 9,5 ± 0,4 | NR | NR | 74 (66,7) | NR | 112,7 ± 3,5 |
| Placebo + SOC | 113 | 42,2 ± 10,9 | 55 (48,7) | 82 (72,6) | 84 (74,3) | 8,1 ± 7,4 | 9,5 ± 0,5 | NR | NR | 84 (74,3) | NR | 114,6 ± 3,4 |
| Navarra, 2011 | | | | | | | | | | | | |
| Belimumab IV 1 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 48 semanas | 288 | 35,0 ± 10,6 | 120 (42) | 276 (96) | 195 (68) | 5,0 ± 4,6 | 9,6 ± 3,8 | NR | 523,7 ± 875,7 | 272 (94) | 148 (51) | 0,90 ± 0,30 (g/L) |
| Belimumab IV 10 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 48 semanas | 290 | 35,4 ± 10,8 | 123 (42) | 278 (96) | 185 (64) | 5,0 ± 5,1 | 10,0 ± 3,9 | NR | 603,7 ± 972,5 | 276 (95) | 147 (51) | 0,92 ± 0,32 (g/L) |
| Placebo | 287 | 36,2 ± 11,8 | 122 (43) | 276 (96) | 201 (70) | 5,9 ± 6,2 | 9,7 ± 3,6 | NR | 525,8 ± 851,9 | 264 (92) | 132 (46) | 0,94 ± 0,31 (g/L) |
| Furie, 2011 | | | | | | | | | | | | |
| Belimumab IV 1 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 72 semanas | 271 | 40,0 ± 11,4 | 153 (56,5) | 211 (77,9) | 171 (63,1) | 7,9 ± 7,1 | 9,7 ± 3,7 | 1,0 ± 1,4 | 451 ± 748 | 256 (94,5) | 100 (37) | 995 ± 321 |
| Belimumab IV 10 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias por 72 semanas | 273 | 40,5 ± 11,1 | 148 (54,2) | 200 (73,3) | 168 (61,5) | 7,2 ± 7,5 | 9,5 ± 3,6 | 1,0 ± 1,4 | 551 ± 911 | 245 (89,7) | 115 (42) | 973 ± 325 |
| Placebo | 275 | 40,0 ± 11,9 | 154 (56,0) | 212 (77,1) | 180 (65,5) | 7,4 ± 6,7 | 9,8 ± 4,0 | 1,0 ± 1,5 | 556 ± 931 | 253 (92,0) | 116 (42) | 958 ± 303 |
| Furie, 2001 | | | | | | | | | | | | |
| Abetimus sodium IV 1 mg mensal | 4 | | NR | | NR | | NR | NR | 374,3 ± 132,4 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 1 mg a cada duas semanas | 5 | 37,5 ± 10,6 | NR | 10 (77) | NR | | NR | NR | 91,3 ± 24,2 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 1 mg semanal | 4 | | NR | | NR | | NR | NR | 53,3 ± 92,0 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 10 mg mensal | 5 | | NR | | NR | | NR | NR | 35,3 ± 118,4 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 10 mg a cada duas semanas | 7 | 41,4 ± 13,5 | NR | 13 (72) | NR | 9,1 | NR | NR | 80,6 ± 22,1 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 10 mg semanal | 6 | | NR | | NR | | NR | NR | 61,5 ± 75,1 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 50 mg mensal | 6 | | NR | | NR | | NR | NR | 69,9 ± 108,1 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 50 mg a cada duas semanas | 7 | 37,4 ± 9,9 | NR | 9 (50) | NR | | NR | NR | 33,6 ± 20,5 | NR | NR | NR |
| Abetimus sodium IV 50 mg semanal | 5 | | NR | | NR | | NR | NR | 179,5 ± 82,3 | NR | NR | NR |
| Placebo mensal | 3 | | NR | | NR | | NR | NR | 43,5 ± 152,9 | NR | NR | NR |
| Placebo a cada duas semanas | 3 | 39,1 ± 14,8 | NR | 9 (100) | NR | 10,7 | NR | NR | 29,3 ± 31,3 | NR | NR | NR |
| Placebo semanal | 3 | | NR | | NR | | NR | NR | 27,1 ± 106,2 | NR | NR | NR |

Continua

| ESTUDO/TRATAMENTO | N | IDADE (ANOS) | ISS PRÉVIO N (%) | CE PRÉVIO N (%) | AM PRÉVIO N (%) | DURAÇÃO DA DOENÇA (ANOS) | SELENA-SLEDAI | SDI | ANTI-dsDNA (U/mL) | ANA ≥ 1:80 N (%) | C3 ≤ LLN N (%) | C3 (mg/dL) |
|--|-----|--------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------|-------------|
| Cardiel, 2008/Linnik, 2005* | | | | | | | | | | | | |
| Abetimus sodium IV 100 mg semanalmente | 145 | 37,1 ± 11 | 69 (48) | 121 (83) | NR | 10,0 ± 7,69 | NR | NR | 86,5 ± 137,1 | NR | NR | 87,0 ± 25,4 |
| Placebo | 153 | 35,2 ± 9,9 | 64 (42) | 127 (83) | NR | 9,1 ± 6,91 | NR | NR | 75,8 ± 69,3 | NR | NR | 83,5 ± 28,2 |
| Dall'Era, 2007 | | | | | | | | | | | | |
| Atacept SC 0,3 mg/kg dose única | 6 | 46,5 (23-64) | NR | | | 9,6 (3,4-34,6) | 2,0 (0-7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Atacept SC 1 mg/kg dose única | 6 | 35,0 (24-54) | NR | | | 12,4 (0,4-36) | 2,0 (0-8) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Atacept SC 3 mg/kg dose única | 6 | 55,5 (44-63) | NR | | | 12,3 (5,1-25,2) | 1,0 (0-6) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Atacept SC 9 mg/kg dose única | 6 | 41,0 (30-60) | NR | 18 (36) | 29 (59) | 5,0 (0,8-46,5) | 3,0 (2-8) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Atacept SC 1 mg/kg semanalmente | 7 | 51,0 (26-64) | NR | | | 16,8 (2,8-36,8) | 2 (0-6) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Atacept SC 3 mg/kg semanalmente | 6 | 42,5 (36-49) | NR | | | 9,0 (5-27) | 4 (0-6) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Placebo dose única | 8 | 43,5 (26-61) | NR | | | 10,3 (1,2-28,6) | 2,0 (0-7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Placebo semanalmente | 4 | 59,0 (42-63) | NR | | | 13,3 (6-26) | 1 (0-6) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Merrill, 2010² | | | | | | | | | | | | |
| Abatacept IV 10 mg/kg + prednisona dias 1, 15, 29 e a cada 4 semanas | 118 | 39,1 ± 12,4 | 97 (82,2) | 117 (99,2) | 83 (70,3) | 7,2 ± 7,3 | NR | 0,5 ± 0,9 | NR | NR | NR | NR |
| Placebo + prednisona | 57 | 37,6 ± 11,5 | 43 (75,4) | 57 (100,0) | 37 (64,9) | 6,5 ± 6,0 | NR | 0,4 ± 0,7 | NR | NR | NR | NR |
| Merrill, 2011 | | | | | | | | | | | | |
| Sifalimumab IV 0,3 mg/kg dose única | 6 | 47 ± 11 | NR | 0 (0) | 3 (50) | 159 (25-313) | 5,3 (3,7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sifalimumab IV 1,0 mg/kg dose única | 6 | 42 ± 9 | NR | 1 (17) | 5 (83) | 43 (1-112) | 7,3 (2,1) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sifalimumab IV 3,0 mg/kg dose única | 6 | 44 ± 7 | NR | 1 (17) | 2 (33) | 29 (16-196) | 5,7 (2,7) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sifalimumab IV 10,0 mg/kg dose única | 7 | 46 ± 5 | NR | 4 (57) | 5 (71) | 17 (4-425) | 3,9 (3,2) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sifalimumab IV 30,0 mg/kg dose única | 8 | 41 ± 18 | NR | 4 (50) | 6 (75) | 69 (1-258) | 4,4 (3,1) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Placebo | 17 | 48 ± 10 | NR | 2 (12) | 13 (77) | 94 (4-370) | 5,4 (3,0) | NR | NR | NR | NR | NR |
| Merrill, 2010 | | | | | | | | | | | | |
| Rituximab IV 1000 mg dias 1, 15, 168 e 182 | 169 | 40,2 ± 11,4 | NR | 106 (62,7) | NR | 8,5 ± 7,2 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Placebo | 88 | 40,5 ± 12,6 | NR | 54 (61,4) | NR | 6,7 ± 7,6 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

N = número de pacientes; ISS = imunossuppressores; CE = corticosteroides; AM = antimaláricos; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index; SDI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; ANA= antinuclear antibody; LLN = lower limit of normal; SOC = Standard of Care therapy; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; NR = não relatado.

Furie, 2008: estudo multicêntrico de 105 dias de acompanhamento, do qual participaram 70 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (tal como definido pelo *American College of Rheumatology criteria*). Todos os pacientes possuíam atividade da doença estável por pelo menos 2 meses e foram mantidos sem medicação ou em regime constante de tratamento com doses baixas de prednisona, antimaláricos, AINEs, metotrexato, azatioprina, ou micofenolato mofetil. 13 indivíduos foram tratados com placebo, enquanto 57 receberam belimumabe nas seguintes doses: 1.0, 4.0, 10 ou 20 mg/kg. O estudo avaliou segurança, atividade biológica e farmacocinética do belimumabe em comparação com placebo.

Wallace, 2009: o estudo avaliou a segurança, tolerabilidade, atividade biológica e eficácia do belimumabe em combinação com o tratamento padrão em indivíduos com lúpus eritematosos sistêmico. Os 449 pacientes incluídos no estudo possuíam escore SLEDAI acima de 4 e foram distribuídos aleatoriamente nos grupos placebo (113 indivíduos) e belimumabe (336 indivíduos), sendo o medicamento administrado nas seguintes doses: 1, 4 ou 10 mg/kg. O estudo teve 52 semanas de duração e apresentou como desfechos primários a mudança no escore SLEDAI na semana 24 e a ocorrência da primeira crise da doença após o início do tratamento.

Navarra, 2011: o estudo multicêntrico de fase III avaliou a eficácia e segurança do belimumabe em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Os participantes, cujo escore SELENA-SLEDAI encontrava-se acima de 6, receberam o medicamento na dose de 1 (n = 288) ou 10 mg/kg (n = 290), ou placebo (n = 287), em uma randomização de 1:1:1, nos dias 0, 14, 28 e então a cada 28 dias até completar 48 semanas de tratamento. Os desfechos primários avaliados incluíram a melhora no *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) na semana 52 (o que corresponde a uma redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI).

Furie, 2011: os autores avaliaram a eficácia e a segurança do belimumabe vs. placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em estudo multicêntrico de 72 semanas de duração. Foi utilizado como critério de inclusão o escore SELENA-SLEDAI acima de 6, além da positividade para o anticorpo anti-dsDNA ou para o anticorpo anti-nuclear. 275 pacientes receberam placebo, 271 receberam belimumabe na dose de 1 mg/kg e 273 na dose de 10 mg/kg. Os tratamentos foram administrados nos dias 0, 14, 28 e então a cada 28 dias durante 72 semanas. O estudo teve como desfecho primário o SRI na semana 52.

Furie, 2001: estudo multicêntrico, parcialmente randomizado, o qual teve por objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade frente a doses repetidas de abetimus sodium, além da sua eficácia em pacientes como lúpus eritematoso sistêmico. Os autores também tiveram interesse em averiguar qual a melhor dosagem deste medicamento no que concerne à redução de anticorpos anti-dsDNA. Para tanto, 58 pacientes foram randomizados para receber 1, 10 ou 50 mg de abetimus ou placebo, administrados via intravenosa em intervalos semanais, a cada duas semanas ou mensalmente, até completar um total de 17, 9 ou 5 doses, respectivamente. O estudo teve 24 semanas de duração e o desfecho primário foi a redução na concentração de anticorpos anti-dsDNA.

Cardiel, 2008: neste estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, de fase III, 317 pacientes com histórico de crise renal em virtude do lúpus e níveis de anticorpos anti-dsDNA acima de 15 UI/ml, foram selecionados como participantes. Estes foram aleatoriamente alocados em diferentes grupos: 158 foram tratados via intravenosa com abetimus sodium na dose semanal de 100 mg durante 22 meses, e 159 receberam placebo. O principal objetivo do estudo foi determinar a eficácia do tratamento com abetimus sodium quanto ao retardo no tempo de surgimento de crise renal, em comparação com o placebo. Análises secundárias compreenderam a avaliação dos níveis de C3 e anticorpos anti-dsDNA, a necessidade de tratamento com corticoides, bem como mudanças na qualidade de vida dos pacientes frente ao tratamento. O desfecho primário de eficácia foi o tempo até a primeira crise renal desde o início da terapia com abetimus.

Dall'Era, 2007: os autores avaliaram a segurança e a tolerabilidade do atacicepte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, bem como a ação deste medicamento sobre linfócitos B e níveis de anticorpos (dados numéricos não relatados). O estudo foi composto de 6 coortes de pacientes os quais foram tratados com atacicepte ou placebo na razão de 3:1. As coortes de 1 a 4 receberam atacicepte em dose única subcutânea nas dosagens de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 9 mg/kg, ou placebo. Já as coortes 5 e 6 receberam doses semanais do medicamento nas dosagens de 1 mg/kg ou 3 mg/kg, ou placebo, durante 4 semanas. O estudo multicêntrico, duplo-cego, de fase Ib, teve 9 semanas de acompanhamento.

Merrill, 2010²: estudo multicêntrico, duplo-cego, fase IIb, cujo desfecho primário foi a proporção de pacientes com incidência de novas crises após a

redução do tratamento com corticoides. Para tanto, pacientes com lúpus eritematosos sistêmico apresentando poliartrite, lesões discoides, ou pleurite e/ou pericardite, foram selecionados como participantes. Destes, 118 foram randomizados para receber abatacepte 10 mg/kg via intravenosa, nos dias 1, 15, e 29, e então a cada quatro semanas, e 57 para o tratamento com placebo. O estudo teve 12 meses de duração.

Merrill, 2011: pacientes com lúpus eritematoso sistêmico foram submetidos a tratamento intravenoso com sifalimumabe em dose única nas doses de 0,3, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg, ou placebo, em estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, de fase I. Os objetivos do estudo de 84 dias de duração incluíram a avaliação da segurança, farmacocinética e atividade clínica do sifalimumabe.

Merrill, 2010: estudo clínico duplo-cego, fase II/III, teve como objetivos avaliar a eficácia e segurança do rituximabe versus placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, apresentando atividade extra-renal de moderada a severa. Os participantes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber rituximabe intravenoso na dose de 1000 mg, ou placebo, nos dias 1, 15, 168 e 182.

5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada conforme a Escala de Jadad, cujo resultado encontra-se no Quadro 1, e por meio do risco de viés, expresso no Quadro 2 e Figuras 2 e 3.

| ESTUDO | RANDOMIZADO | MÉTODO ADEQUADO | DUPLO-CEGO | MÉTODO ADEQUADO | DESCRIÇÃO DE PERDAS E EXCLUSÃO | TOTAL |
|--------------------------|-------------|-----------------|------------|-----------------|--------------------------------|-------|
| Furie 2001 | SIM | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | 4 |
| Dall'Era 2007 | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 3 |
| Cardiel 2008/Linnik 2005 | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 3 |
| Furie 2008 | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 3 |
| Wallace 2009 | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 3 |
| Merrill 2010 (1) | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 3 |
| Merrill 2010 | SIM | SIM | SIM | NÃO CLARO | SIM | 4 |
| Furie 2011 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | 5 |
| Merrill 2011 | SIM | NÃO CLARO | SIM | NÃO CLARO | SIM | 4 |
| Navarra 2011 | SIM | SIM | SIM | NÃO CLARO | SIM | 4 |

Quadro 1. Escala de Jadad. Total ≥ 3 pontos indica boa qualidade metodológica.

O resultado da Escala de Jadad demonstrou que os estudos selecionados por meio da revisão sistemática apresentam uma boa qualidade metodológica, uma vez que o escore foi igual ou superior a 3 pontos para todos os casos avaliados. No entanto, por se tratar de uma ferramenta simples e relativamente incompleta, o risco de viés dos estudos também foi avaliado, conforme recomendações da *Cochrane Collaboration* (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

| ESTUDO | Adequate sequence generation? | Allocation concealment? | Blinding? | Incomplete outcome data addressed? | Free of selective reporting? | Free of other bias? |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Furie 2001 | SIM | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Dall'Era 2007 | NÃO CLARO | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Cardiel 2008/Linnik 2005 | SIM | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Furie 2008 | NÃO CLARO | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Wallace 2009 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Merill 2010 (1) | SIM | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Merrill 2010 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Furie 2011 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Merrill 2011 | SIM | NÃO CLARO | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| Navarra 2011 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO |

Quadro 2. Risco de viés. SIM = baixo risco de viés; NÃO = alto risco de viés

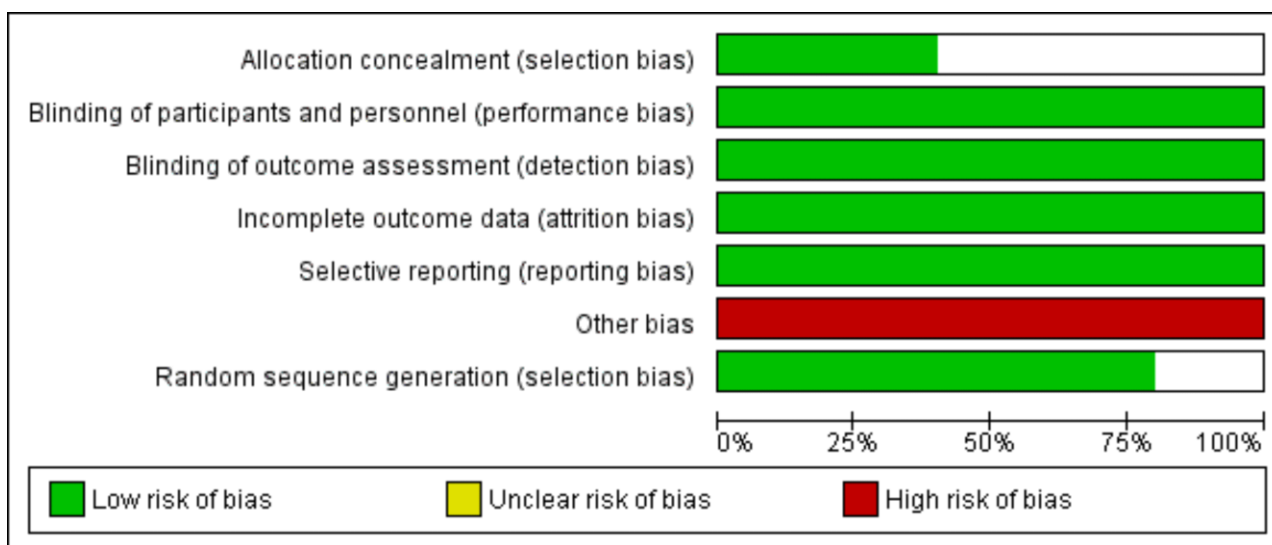


Figura 2. Gráfico do risco de viés.

| | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias | Random sequence generation (selection bias) |
|--------------------------|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|---|
| Cardiel,2008/Linnik,2005 | | + | + | + | + | - | + |
| Dall'Era, 2007 | | + | + | + | + | - | |
| Furie, 2001 | | + | + | + | + | - | + |
| Furie, 2008 | | + | + | + | + | - | |
| Furie, 2011 | + | + | + | + | + | - | + |
| Merril, 2010 | + | + | + | + | + | - | + |
| Merril, 2010 (1) | | + | + | + | + | - | + |
| Merril, 2011 | | + | + | + | + | - | + |
| Navarra, 2011 | + | + | + | + | + | - | + |
| Wallace, 2009 | + | + | + | + | + | - | + |

Figura 3. Resumo do risco de viés. + = sim; - = não; quadrados vazios = não claro

A partir da avaliação do risco de viés dos estudos selecionados pela revisão sistemática foi possível observar que a maior fonte de viés refere-se ao tópico “*Other bias*”, cujo risco foi considerado alto, para todos os estudos, em virtude do patrocínio das indústrias farmacêuticas para a elaboração dos protocolos e condução dos respectivos ensaios clínicos. Em relação aos demais tópicos avaliados os estudos apresentaram baixo risco de viés, tendo sido conduzidos de maneira satisfatória no que concerne à randomização, cegamento, seleção e descrição dos desfechos e resultados obtidos. Apesar de o financiamento dos estudos pelas indústrias farmacêuticas corresponder a um possível introdutor de viés sobre os resultados

obtidos ao final dos ensaios clínicos, os dados disponibilizados para a realização de uma análise estatística (meta-análise), são os reportados no presente trabalho. Frente a estas considerações, pode-se inferir que, embora haja risco de viés nos ensaios clínicos incluídos, a realização de uma meta-análise torna-se extremamente pertinente e consiste na melhor fonte de evidência científica para a tomada de decisão na esfera da Saúde Pública, devendo ser tomada como base para a resolução de controvérsias terapêuticas em detrimento da avaliação de ensaios clínicos isolados.

5.3 META-ANÁLISE DO BELIMUMABE

Os estudos utilizados na meta-análise foram os relativos ao tratamento com belimumabe (FURIE, 2008; WALLACE, 2009; NAVARRA, 2011; FURIE, 2011), tendo como desfecho primário eficácia, seguindo-se segurança e tolerabilidade. Para esta meta-análise o medicamento foi avaliado nas concentrações de 1 mg/kg e 10 mg/kg, cada uma em relação a um grupo placebo.

5.3.1 Meta-análise da eficácia do belimumabe

Dos quatro estudos incluídos, três apresentaram diferentes resultados de eficácia, e por esta razão foram separados conforme os subgrupos: SRI semana 52 (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011); SRI semana 72 (FURIE, 2011); Redução ≥ 2 no escore SELENA-SLEDAI, semana 52 (WALLACE, 2009); Redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI, semana 52 (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011); Redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI, semana 72 (FURIE, 2011); Normalização de C3 (< 90 mg/dL), semana 52 (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011); Normalização de C3 (< 90 mg/dL), semana 72 (FURIE, 2011); Negativação de anti-dsDNA, semana 52 (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011); Negativação de anti-dsDNA, semana 72 (FURIE, 2011). Os mesmos parâmetros com os correspondentes estudos foram utilizados nas análises do belimumabe na dose de 1 mg/kg e 10 mg/kg, com exceção da negativação de anti-dsDNA, semana 52, em que foram utilizados três estudos (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009) para o belimumabe a 10 mg/kg.

A Figura 4 apresenta os dados da meta-análise dos ensaios clínicos randomizados relativos ao belimumabe na dose de 1 mg/kg, e a Figura 5 apresenta os dados de eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg.

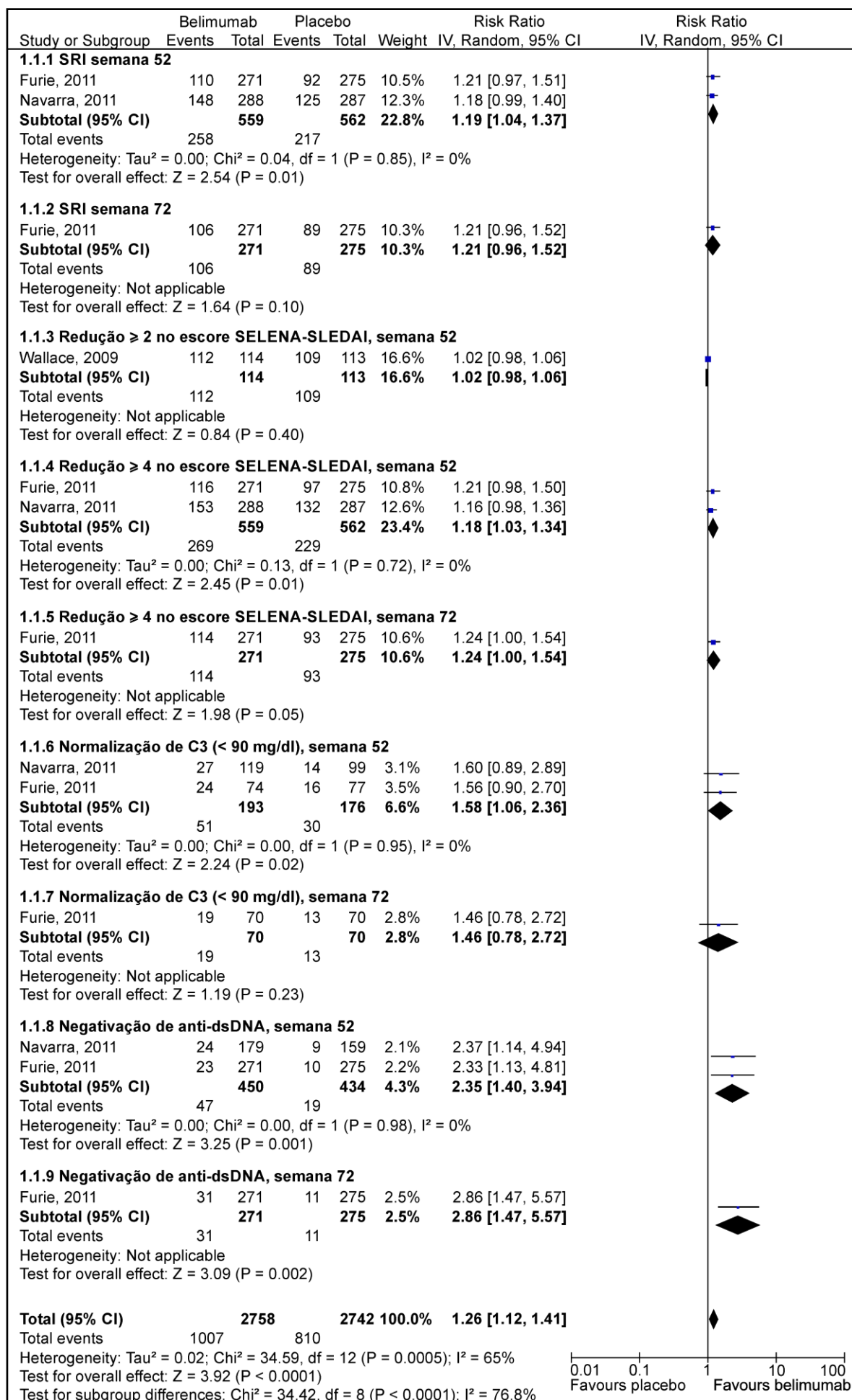


Figura 4. Eficácia do belimumabe na dose de 1 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance; SRI = SLE (Systemic lupus erythematosus) Responder Index; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index.

Os parâmetros de eficácia em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos placebo e belimumabe (1 mg/kg), favorecendo o tratamento com este último, foram SRI na semana 52, redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI na semana 52, normalização de C3 (< 90 mg/dL) na semana 52, e negatificação de anticorpos anti-dsDNA nas semanas 52 e 72. Apesar de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas para os outros parâmetros, possivelmente devido à pequena quantidade de estudos obtidos, o resultado final desta meta-análise é favorável ao tratamento com o belimumabe, apontando a maior eficácia deste medicamento quando comparado ao grupo placebo.

Por meio da análise de sensibilidade foi constatado que a pequena quantidade de estudos apta a ser utilizada na meta-análise foi um fator limitante. Isso se deve ao fato de que, para alguns parâmetros considerados significativos, ao se realizar a análise de sensibilidade, eles deixam de sê-lo. Para o item SRI semana 52, considerado significativo, ao retirarmos qualquer um dos estudos, este parâmetro perde a sua expressão, porém, o resultado final da meta-análise continua a favorecer o belimumabe. O mesmo é observado para os parâmetros redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI, semana 52 e normalização de C3 (< 90 mg/dL), semana 52. O item negatificação de anti-dsDNA foi o mais expressivo desta meta-análise, uma vez que ao se retirar qualquer um dos estudos o resultado permaneceu estatisticamente significativo. Isso mostra que, dentre os parâmetros analisados, o belimumabe apresentou melhores resultados em termos de eficácia na redução de anticorpos anti-dsDNA. Os anticorpos anti-dsDNA contribuem para o desenvolvimento da nefrite lúpica, uma vez que podem se depositar como complexos imunes sobre os glomérulos. Estes complexos, por sua vez, podem levar à ativação de outras vias imunológicas, através da ativação do sistema complemento, por exemplo, desencadeando o quadro de nefrite (NOWLING, 2011). O belimumabe, por exercer efeitos na redução da concentração de anticorpos anti-dsDNA circulantes, pode então contribuir para a prevenção ou melhora do quadro de nefrite em pacientes com LES, apesar de ainda não possuir indicação para o tratamento de pacientes com quadro de nefrite lúpica (SWEETMAN, 2011).

Foi constatada uma alta heterogeneidade ($I^2 = 65\%$) para a eficácia do belimumabe na dose de 1 mg/kg (resultado global da meta-análise). Na análise de sensibilidade, observou-se que o estudo de Wallace (WALLACE, 2009), no

parâmetro redução ≥ 2 no escore SELENA-SLEDAI, semana 52, foi o principal responsável por esta heterogeneidade, uma vez que eliminando-o da meta-análise o valor de I^2 passa a ser igual a 26% (heterogeneidade moderada). Contudo, não foram notadas razões clínicas ou metodológicas que justificassem a razão de este estudo contribuir de forma tão expressiva para os alto valor de I^2 observado.

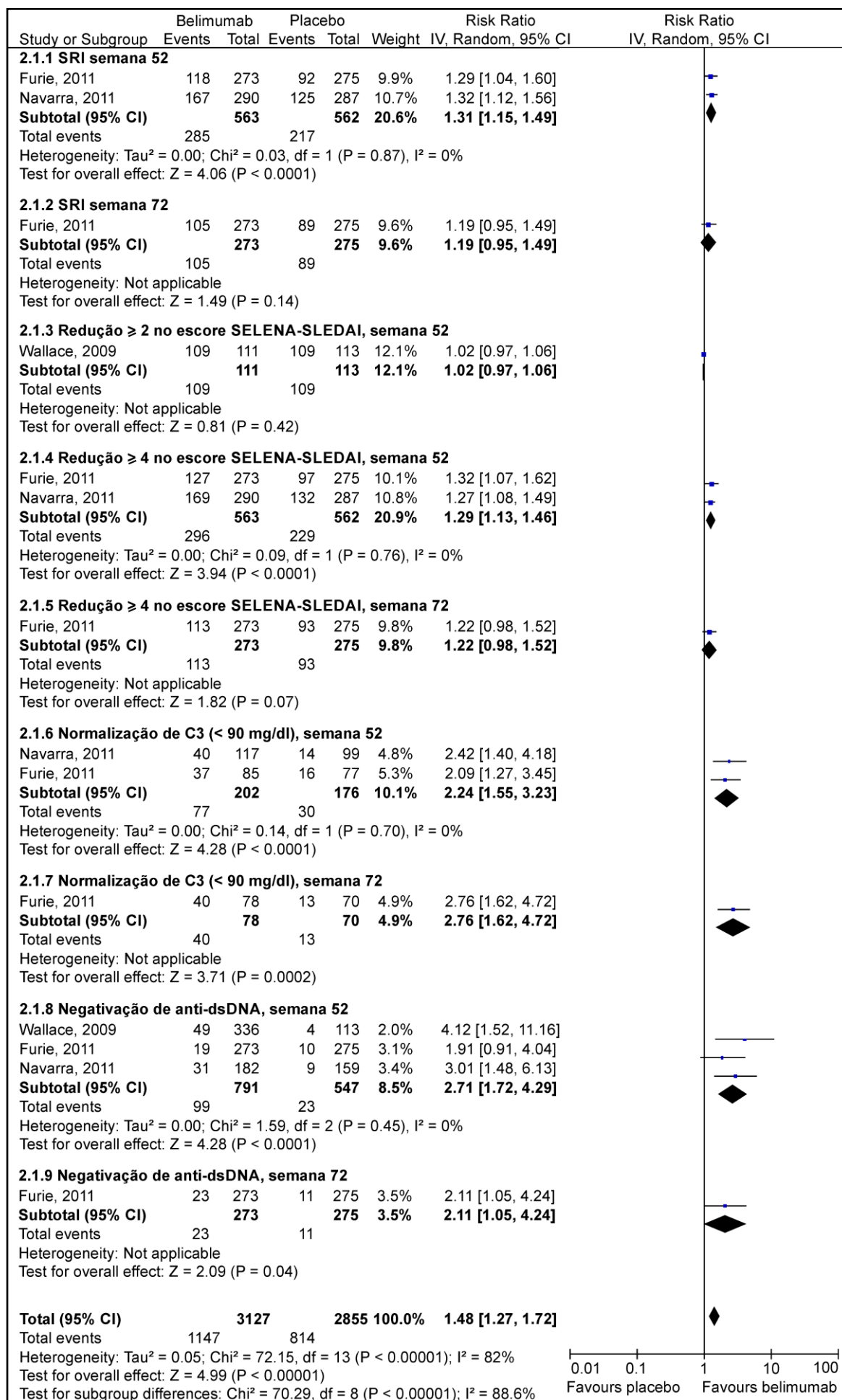


Figura 5. Eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance; SRI = SLE (Systemic lupus erythematosus) Responder Index; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index.

Em relação à eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento avaliados, para os parâmetros SRI semana 52, redução ≥ 4 no escore SELENA-SLEDAI semana 52, normalização de C3 (< 90 mg/kg) nas semanas 52 e 72, e negatização de anti-dsDNA nas semanas 52 e 72. O resultado final desta meta-análise favoreceu o tratamento com o belimumabe em detrimento ao placebo, apontando maior eficácia do primeiro em relação ao segundo.

Após a realização da análise de sensibilidade dos parâmetros de eficácia observou-se que a significância estatística foi mantida para todos os itens. No entanto, uma alta heterogeneidade foi observada para o resultado global da meta-análise da eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg ($I^2 = 82\%$). Mais uma vez, constatou-se que o estudo de Wallace (WALLACE, 2009) foi o principal contribuinte para esta disparidade, porém, ao retirá-lo da meta-análise, apesar da redução observada no valor de I^2 , a alta heterogeneidade ainda foi mantida ($I^2 = 59\%$). Não foram encontradas razões metodológicas ou clínicas que justificassem o porquê de este estudo contribuir de maneira tão expressiva para o cenário observado.

Apesar de a análise da eficácia do belimumabe na dose de 10 mg/kg ter resultado em uma heterogeneidade maior do que a análise correspondente para este medicamento na dose de 1 mg/kg, foram verificados melhores resultados para o primeiro. Isso pôde ser constatado uma vez que a 10 mg/kg o belimumabe atingiu mais parâmetros de eficácia e com maior significância estatística do que em relação a sua dose de 1 mg/kg, apontando que os melhores resultados terapêuticos serão obtidos a partir do tratamento dos pacientes com a dose mais alta do medicamento. Isso corrobora a indicação clínica do belimumabe na dose de 10 mg/kg, conforme consta na bula (SWEETMAN, 2011). No entanto, ainda é necessária a condução de mais ensaios clínicos de modo a realizar, no futuro, uma análise estatística com maior quantidade de dados, na expectativa de obter uma heterogeneidade menor do que a encontrada nesta meta-análise.

5.3.2 Meta-análise da segurança do belimumabe

Os quatro estudos incluídos foram utilizados na meta-análise da segurança do belimumabe na dose de 1 mg/kg. Os parâmetros analisados foram adotados com

base nos dados constantes nos estudos abrangidos. Três estudos (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009) continham dados de eventos adversos (de qualquer tipo) e eventos adversos sérios, dois (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011) apresentaram dados de eventos adversos severos, neoplasias e reações à infusão, um estudo (NAVARRA, 2011) exibiu dados de número de mortes nos grupos, e quatro (FURIE, 2008; FURIE, 2011; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009) apresentaram dados relativos a infecções.

Para a meta-análise do belimumabe na dose de 10 mg/kg, três estudos (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009) apresentaram dados de eventos adversos (de qualquer tipo), eventos adversos sérios e neoplasias, dois (FURIE, 2011; NAVARRA, 2011) continham dados de eventos adversos severos e reações à infusão, um estudo (NAVARRA, 2011) expôs dados de número de mortes, e quatro (FURIE, 2008; FURIE, 2011; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009) apresentaram dados referentes a infecções.

Os dados da avaliação da segurança do belimumabe na dose de 1 mg/kg são apresentados na Figura 6. Os parâmetros analisados foram evento adverso (de qualquer tipo), evento adverso sério (aqueles eventos que requerem hospitalização prolongada, resultam em morte, trazem risco de vida, ou incapacitam o paciente [EDWARDS, 2000]), evento adverso severo, morte, neoplasias, infecções, e reações à infusão.

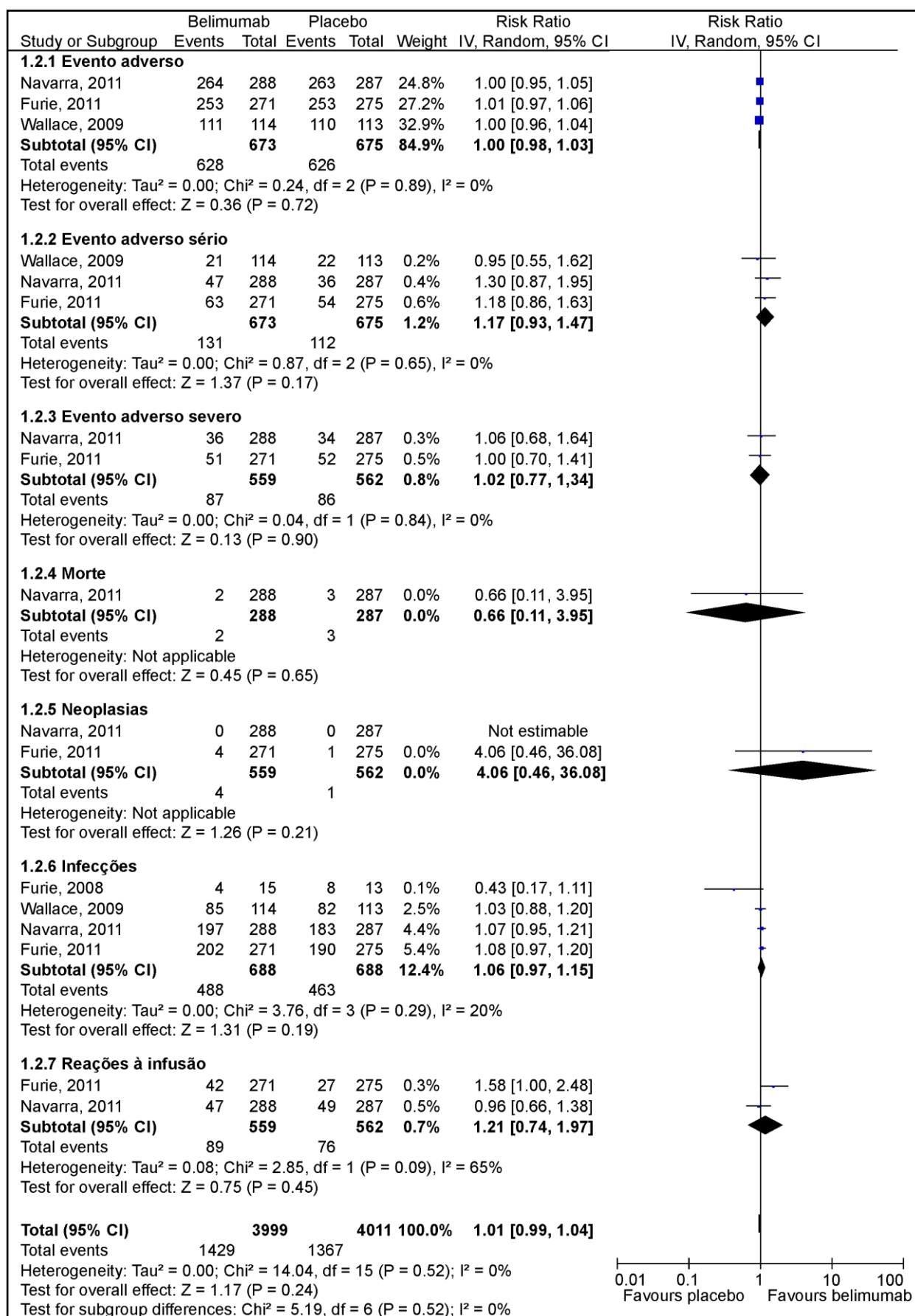


Figura 6. Avaliação da segurança do belimumabe na dose de 1 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Na análise da segurança do belimumabe na dose de 1 mg/kg não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com o imunobiológico e o placebo. Isso foi observado para o resultado global, bem como para todos os parâmetros de segurança avaliados nesta meta-análise.

O I^2 referente ao parâmetro de reações à infusão (igual a 65%) indica uma alta heterogeneidade em relação aos estudos incluídos na avaliação deste desfecho. Este valor foi obtido em virtude da grande disparidade entre a ocorrência de reações à infusão no estudo de Furie, 2011, no qual foram observados mais eventos nos indivíduos pertencentes ao grupo belimumabe (42 eventos contra 27 ocorridos no grupo placebo), e no estudo de Navarra, 2011, em que foram observados números aproximados de ocorrência de reações à infusão nos grupos belimumabe e placebo (47 e 49 eventos, respectivamente). Tanto no estudo de Furie, 2011, como no estudo de Navarra, 2011, dentro da avaliação de reações à infusão foram contabilizados todos os eventos de hipersensibilidade que ocorreram no dia da administração do medicamento ou placebo. Estas reações não apresentaram relação com a dose administrada do medicamento, sendo constatada uma diminuição da incidência de reações à infusão após a segunda ou terceira dose aplicada. Todas as reações à infusão ou de hipersensibilidade foram sanadas com o uso de anti-histamínicos e/ou prednisona, administrados no dia da infusão. Não foram encontradas diferenças clínicas ou metodológicas que justificassem a alta heterogeneidade encontrada entre os dois estudos.

O I^2 obtido no resultado global desta meta-análise foi igual a zero, e após a realização das análises de sensibilidade foi constatado que nenhum dos estudos, quando retirado da análise, alterou os valores de heterogeneidade. Estes dados apontam para um bom perfil de segurança do medicamento, o que encoraja o seu emprego no tratamento do LES, visto que os tratamentos convencionais podem ser acompanhados de eventos adversos graves (EZRA, 2012).

A Figura 7 apresenta os dados de segurança do belimumabe na dose de 10 mg/kg, a partir da análise dos mesmos parâmetros avaliados no belimumabe a 1 mg/kg.

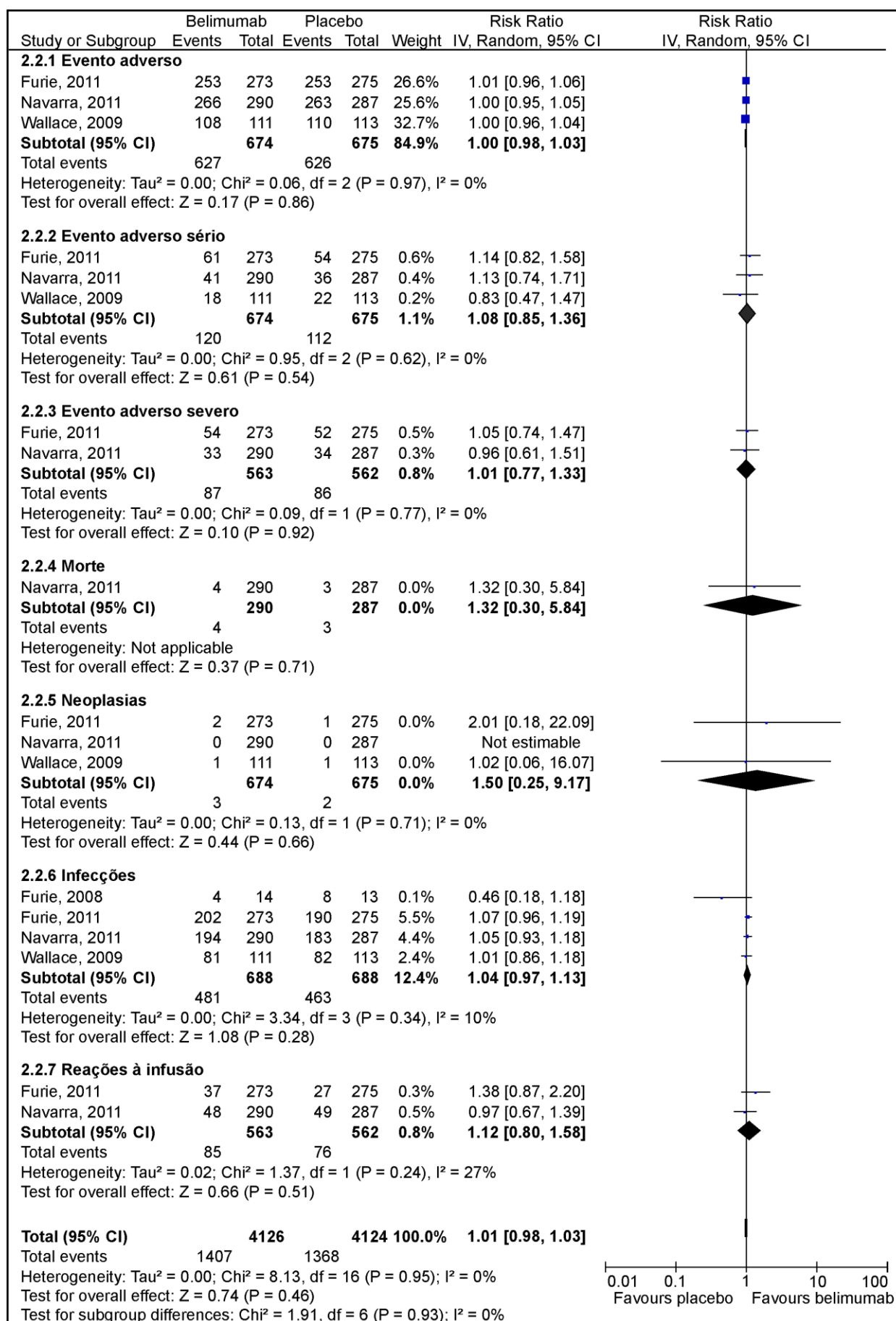


Figura 7. Avaliação da segurança do belimumabe na dose de 10 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Os resultados da meta-análise da segurança do belimumabe na dose de 10 mg/kg foram bastante semelhantes aos do medicamento na dose de 1 mg/kg, sendo que não foram observadas diferenças significativas entre o grupo tratado com o imunobiológico e o tratado com placebo. Isso foi observado tanto para o resultado global como para os demais parâmetros de segurança avaliados nesta meta-análise.

O I^2 final foi igual a zero, indicando ausência heterogeneidade entre os estudos incluídos. As análises de sensibilidade não alteraram os resultados individuais dos parâmetros analisados, bem como mantiveram o resultado final da meta-análise, indicando mais uma vez que o belimumabe, mesmo na dose de 10 mg/kg, possui um bom perfil de segurança.

A tolerabilidade do tratamento com este imunobiológico foi avaliada pela descontinuação dos pacientes (tanto por falta de eficácia como por ocorrência de eventos adversos), cujos dados da meta-análise constam nas Figuras 8 e 9, relativas ao tratamento com belimumabe nas doses de 1 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente.

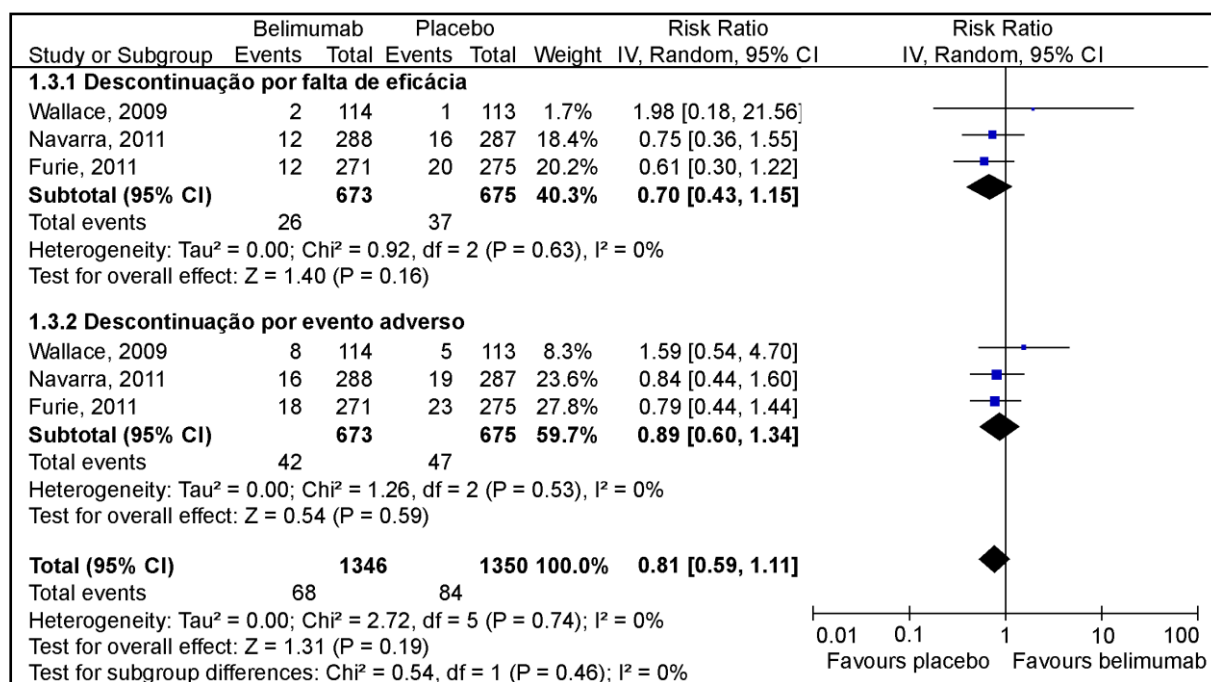


Figura 8. Tolerabilidade do belimumabe na dose de 1 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

A tolerabilidade do belimumabe, ainda dentro da análise da segurança do medicamento, foi avaliada conforme a descontinuação dos pacientes em ambos os grupos (belimumabe e placebo). Para o belimumabe na dose de 1 mg/kg, tanto a descontinuação por falta de eficácia como a descontinuação por evento adverso não diferiram de maneira estatisticamente significativa entre o grupo tratado com belimumabe e o grupo placebo. O resultado global desta meta-análise também resultou na ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos belimumabe e placebo. Isso indica que as descontinuações ocorridas durante os ensaios clínicos incluídos não tiveram relação comprovada com o tratamento com o belimumabe, apontando mais uma vez que este medicamento é seguro para uso no tratamento de pacientes com LES.

O I^2 resultante desta meta-análise foi igual a zero, indicando que não há heterogeneidade entre os estudos incluídos. Após as análises de sensibilidade os resultados se mantiveram constantes.

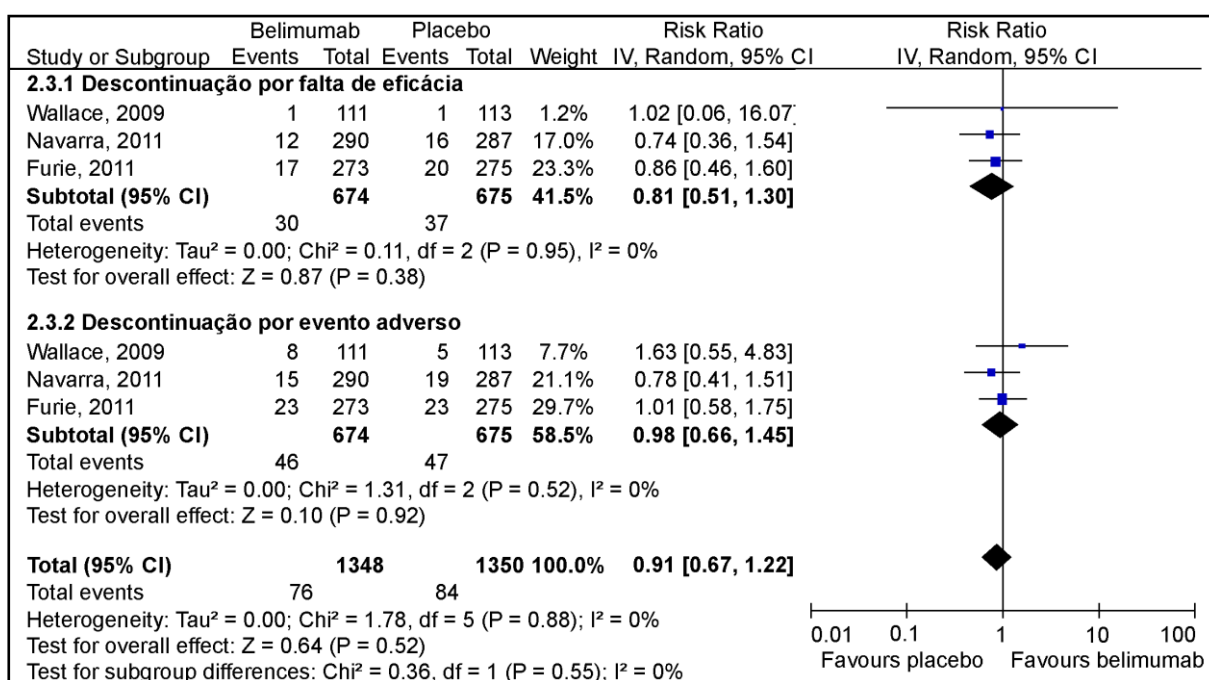


Figura 9. Tolerabilidade do belimumabe na dose de 10 mg/kg. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Para o belimumabe na dose de 10 mg/kg os resultados foram bastante semelhantes, sendo que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratado e placebo para ambos os parâmetros avaliados, bem como para o resultado final desta meta-análise. Mais uma vez foram observados resultados que corroboram o bom perfil de segurança deste medicamento, tanto da dose de 1 mg/kg como na dose de 10 mg/kg.

Quanto à heterogeneidade, o I^2 também resultou em zero. Nas análises de sensibilidade os valores se mantiveram constantes após a retirada sequencial dos estudos.

O belimumabe, aprovado pelo FDA para o tratamento do LES em 2011, ainda não é empregado para a terapêutica da doença no Brasil (POSTAL, 2012). Até o presente momento, poucos ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia e a segurança deste imunobiológico foram conduzidos, dificultando a obtenção de dados estatisticamente significativos a propósito destes parâmetros. Nossas meta-análises indicam que o belimumabe é um medicamento eficaz para o tratamento do LES, uma vez que ele foram observados resultados satisfatórios para alguns dos parâmetros avaliados, principalmente na negatização de anticorpos anti-dsDNA. Isso

aponta para a potencial contribuição deste imunobiológico na melhora do quadro de nefrite em pacientes com LES, embora esta não esteja entre as suas indicações clínicas (SWEETMAN, 2011).

Além dos bons resultados de eficácia, o belimumabe, em ambas as concentrações avaliadas, apresentou um bom perfil de segurança e tolerabilidade. A importância deste dado reside no fato de que os tratamentos convencionais do LES, como discutido anteriormente, podem ocasionar uma série de reações adversas graves nos pacientes (EZRA, 2012). Estes eventos podem desencorajar o paciente a seguir com a medicação, dificultando a sua adesão ao tratamento e, conseqüentemente, impossibilitando o alcance de melhoras no quadro clínico. O emprego de uma terapia isenta, ou que apresente poucos eventos adversos, é de suma importância para que o paciente incorpore o tratamento à sua rotina sem prejudicá-la, o que facilita atingir os parâmetros clínicos almejados pelo tratamento.

No intuito de complementar os dados constantes na literatura à respeito da segurança dos imunobiológicos, cabe ressaltar a importância da realização de estudos observacionais, tais como estudos de coorte, os quais são efetuados com um grande número de indivíduos durante todo o período de consumo do medicamento avaliado. Estes estudos possuem como foco a avaliação do perfil de segurança da intervenção em análise, avaliando reações adversas frequentes frente ao uso de medicamentos a longo prazo (ROZENFELD, 2004).

5.4 META-ANÁLISE DOS IMUNOBIOLÓGICOS

Uma vez que não foram encontrados dados suficientes para realizar a análise estatística da eficácia dos imunobiológicos frente ao grupo placebo, foi executada a meta-análise da segurança destes medicamentos, a fim de avaliar este desfecho em um panorama geral. Esta abordagem foi adotada uma vez que os ensaios clínicos selecionados para a extração de dados, com exceção dos utilizados na meta-análise do belimumabe, não apresentavam os desfechos de eficácia avaliados no presente estudo. Destarte, foram agrupados os desfechos de segurança de maneira a tornar possível uma análise estatística dos dados disponíveis hoje na literatura à respeito dos imunobiológicos para o tratamento do LES.

5.4.1 Meta-análise da segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos

Para avaliar o perfil de segurança dos imunobiológicos frente ao grupo placebo os dados extraídos dos estudos clínicos selecionados foram agrupados conforme os tipos de reações adversas. Desta forma, foi possível contemplar a maior quantidade de dados possível. Nesta análise estatística a segurança e a tolerabilidade dos medicamentos biológicos foram avaliadas a partir de sete subgrupos, mencionados a seguir com os respectivos ensaios clínicos utilizados: Evento adverso (CARDIEL, 2008/LINNIK, 2005; FURIE, 2001; FURIE, 2008; FURIE, 2011; MERRILL, 2010; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009); Evento adverso sério (CARDIEL, 2008/LINNIK, 2005; DALL'ERA, 2007; FURIE, 2008; FURIE, 2011; MERRILL, 2010 (1); MERRILL, 2010; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009); Infecções (CARDIEL, 2008/LINNIK, 2005; DALL'ERA, 2007; FURIE, 2008; FURIE, 2011; MERRILL, 2010 (1); MERRILL, 2010; MERRILL, 2012; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009); Morte (CARDIEL, 2008/LINNIK, 2005; MERRILL, 2010 (1); MERRILL, 2010; NAVARRA, 2011); Reações à infusão (FURIE, 2011; MERRILL, 2010 (1); NAVARRA, 2011); Descontinuação por falta de eficácia (FURIE, 2011; MERRILL, 2010; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009); Descontinuação por evento adverso (CARDIEL, 2008/LINNIK, 2005; FURIE, 2001; FURIE, 2011; MERRILL, 2010 (1); MERRILL, 2010; NAVARRA, 2011; WALLACE, 2009). Na Tabela 1 constam os tratamentos detalhados relativos a cada estudo incluído, os quais são abordados de maneira resumida no quadro abaixo:

| ESTUDO | TRATAMENTO |
|----------------------------|--|
| Furie, 2001 | Abetimus sodium IV 1 mg mensal |
| | Abetimus sodium IV 1 mg EOW |
| | Abetimus sodium IV 1 mg semanal |
| | Abetimus sodium IV 10 mg mensal |
| | Abetimus sodium IV 10 mg EOW |
| | Abetimus sodium IV 10 mg semanal |
| | Abetimus sodium IV 50 mg mensal |
| | Abetimus sodium IV 50 mg EOW |
| | Abetimus sodium IV 50 mg semanal |
| | Placebo mensal |
| | Placebo EOW |
| | Placebo semanal |
| Dall'Era, 2007 | Atacicepte SC 0,3 mg/kg dose única |
| | Atacicepte SC 1 mg/kg dose única |
| | Atacicepte SC 3 mg/kg dose única |
| | Atacicepte SC 9 mg/kg dose única |
| | Atacicepte SC 1 mg/kg semanal |
| | Atacicepte SC 3 mg/kg semanal |
| | Placebo dose única |
| | Placebo semanal |
| Cardiel, 2008/Linnik, 2005 | Abetimus sodium IV 100 mg semanal |
| | Placebo |
| Furie, 2008 | Belimumabe IV 1 mg/kg |
| | Belimumabe IV 4 mg/kg |
| | Belimumabe IV 10 mg/kg |
| | Belimumabe IV 20 mg/kg |
| | Placebo |
| Wallace, 2009 | Belimumabe IV 1 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Belimumabe IV 4 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Belimumabe IV 10 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Placebo |
| Merrill, 2010 (1) | Rituximabe IV 1000 mg dias 1, 15, 168 e 182 |
| | Placebo |
| Merrill, 2010 | Abatacepte IV 10 mg/kg dias 1, 15, 29 e a cada 4 semanas |
| | Placebo |
| Furie, 2011 | Belimumabe IV 1 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Belimumabe IV 10 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Placebo |
| Merrill, 2011 | Sifalimumabe IV 0,3 mg/kg dose única |
| | Sifalimumabe IV 1 mg/kg dose única |
| | Sifalimumabe IV 3 mg/kg dose única |
| | Sifalimumabe IV 10 mg/kg dose única |
| | Sifalimumabe IV 30 mg/kg dose única |
| | Placebo |
| Navarra, 2011 | Belimumabe IV 1 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Belimumabe IV 10 mg/kg dias 0, 14, 28 e a cada 28 dias |
| | Placebo |

Quadro 3. Resumo dos tratamentos relativos aos estudos clínicos incluídos na meta-análise da segurança e tolerabilidade dos imunobiológicos. EOW = *Each other week*

Os gráficos em floresta referentes a cada um destes grupos são apresentados a seguir:

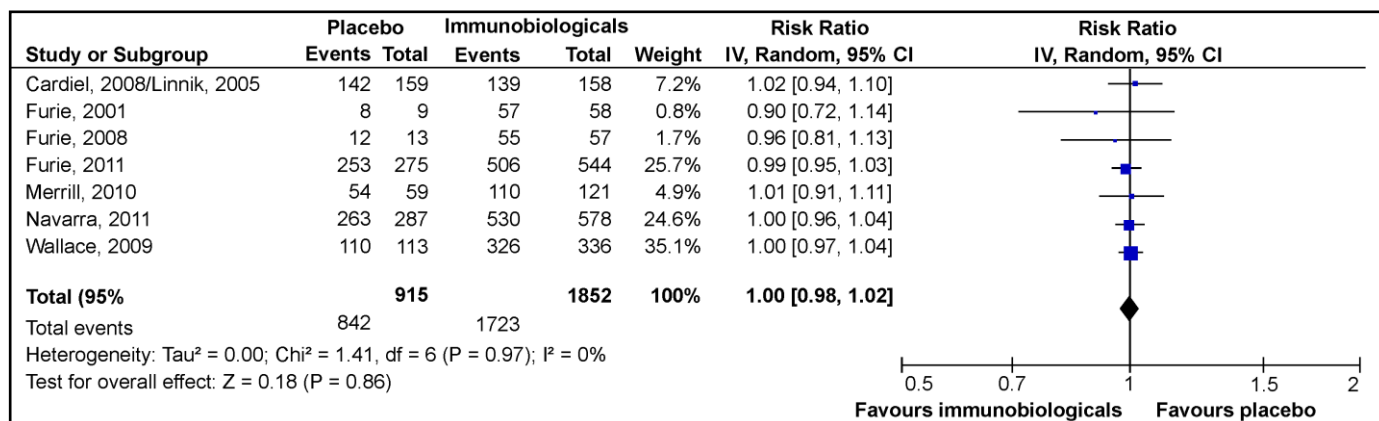


Figura 10. Segurança dos imunobiológicos – Evento adverso. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Na análise dos eventos adversos de qualquer tipo foi constatado que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os imunobiológicos e o grupo placebo, o que pôde ser verificado para cada tratamento individual bem como para o resultado global da meta-análise.

O resultado de I^2 foi igual a zero, indicando ausência de heterogeneidade entre os grupos considerados nesta análise. Após a retirada sequencial de cada estudo da análise o valor de I^2 se manteve igual a zero.

Os resultados desta meta-análise indicam um perfil de segurança satisfatório no que concerne à ocorrência de eventos adversos inespecíficos referentes ao tratamento com agentes biológicos para o LES.

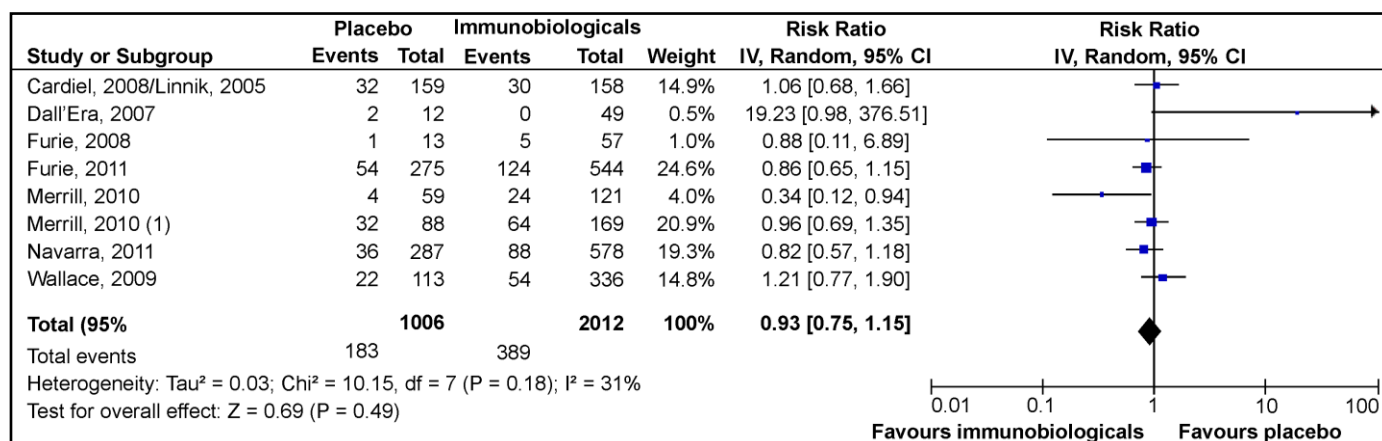


Figura 11. Segurança dos imunobiológicos – Evento adverso sério. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Em relação à ocorrência de eventos adversos sérios foi verificado que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos avaliados nesta meta-análise, para todos os estudos e para o resultado global, excetuando o estudo de Merrill, 2010 (MERRILL, 2010). Este último apresentou resultado não-favorável ao tratamento com imunobiológicos, exibindo o maior risco relativo para eventos adversos sérios.

O valor de I^2 igual a 31% indica uma heterogeneidade moderada entre os estudos avaliados, a qual já era esperada uma vez que a meta-análise contemplou estudos que avaliaram tratamentos diferentes. Após realizada análise de sensibilidade foi constatado que, após a retirada do estudo de Dall'Era, 2007, o valor de I^2 diminuiu para 2%, e, com a remoção do estudo de Merrill, 2010, o valor de I^2 foi reduzido para 6%. O primeiro avaliou o medicamento atacicepte e o segundo o biológico abatacepte.

Os resultados obtidos nesta meta-análise sugerem que os imunobiológicos são seguros quanto a ocorrência de eventos adversos sérios.

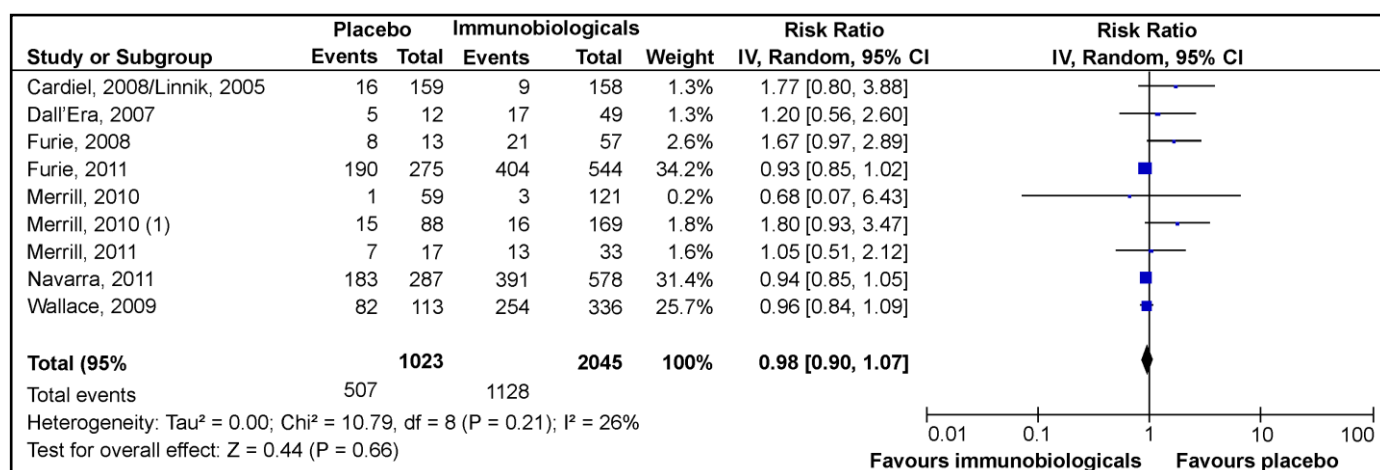


Figura 12. Segurança dos imunobiológicos – Infecções. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

A figura 12 apresenta os resultados relativos ao risco de episódios de infecções decorrentes do uso de imunobiológicos para o tratamento do LES. Através deste gráfico em floresta é possível verificar que o risco de ocorrência de infecções nos pacientes tratados com os imunobiológicos é estatisticamente semelhante ao risco encontrado nos pacientes que fizeram uso do placebo. Isso foi constatado para todos os estudos individualmente, bem como para o resultado global da análise.

O valor de I^2 igual a 26% mostra uma heterogeneidade moderada entre os estudos incluídos. A análise de sensibilidade revelou que o valor de I^2 diminuiu para 17% após a retirada do estudo de Cardiel, 2008/Linnik, 2005; com a remoção do estudo de Furie, 2008, o valor de I^2 reduziu a 0%; retirando-se o estudo de Merrill, 2010 (1), o valor de I^2 foi reduzido a 3%. O primeiro avaliou o imunobiológico abetimus sodium, o segundo o medicamento belimumabe, e o terceiro avaliou o rituximabe.

Os resultados gerados por esta análise estatística indicam que os imunobiológicos apresentam um bom perfil de segurança em relação ao risco de infecções ao longo do tratamento do LES.

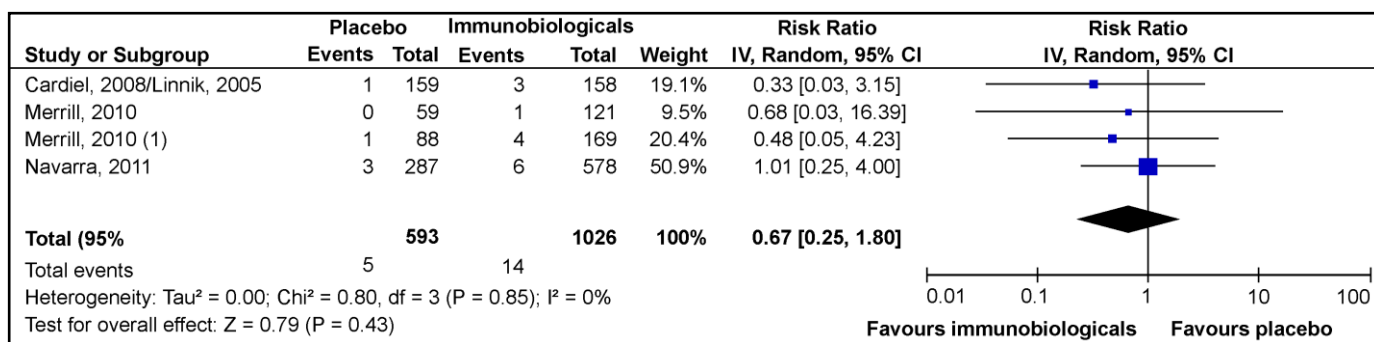


Figura 13. Segurança dos imunobiológicos – Morte. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Quanto ao risco de morte, os resultados desta análise apontam para uma semelhança estatística entre o grupo tratado com imunobiológicos e o grupo placebo, para os resultados individualizados e o global. Verifica-se ainda a ausência de heterogeneidade entre os grupos, demonstrada pelo valor de I^2 ($I^2 = 0\%$), o qual foi mantido após a retirada sequencial de cada estudo para a análise de sensibilidade. Esta meta-análise sugere que o uso de imunobiológicos não está associado a um risco aumentado de morte, sendo seguro para o tratamento do LES quanto a este aspecto.

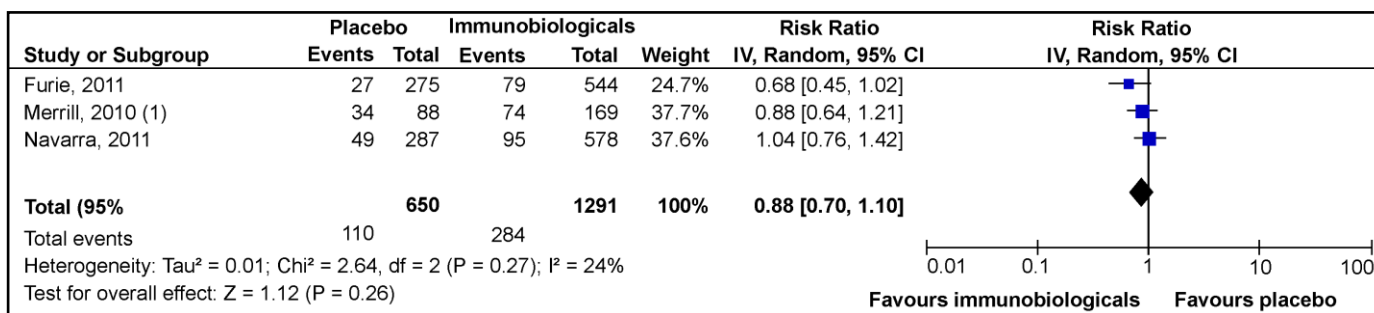


Figura 14. Segurança dos imunobiológicos – Reações à infusão. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Os resultados relativos às reações ao processo de infusão, características da administração de medicamentos injetáveis, são apresentados na figura 14. Este gráfico em floresta indica a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos imunobiológicos e placebo (resultados individuais e global). Foi observada uma heterogeneidade baixa entre os estudos compreendidos nesta análise, indicada pelo valor de I^2 igual a 24%. Estes resultados indicam que a aplicação dos medicamentos imunobiológicos é segura no que concerne à

ocorrência de reações ao processo de infusão, ou seja, à administração do medicamento.

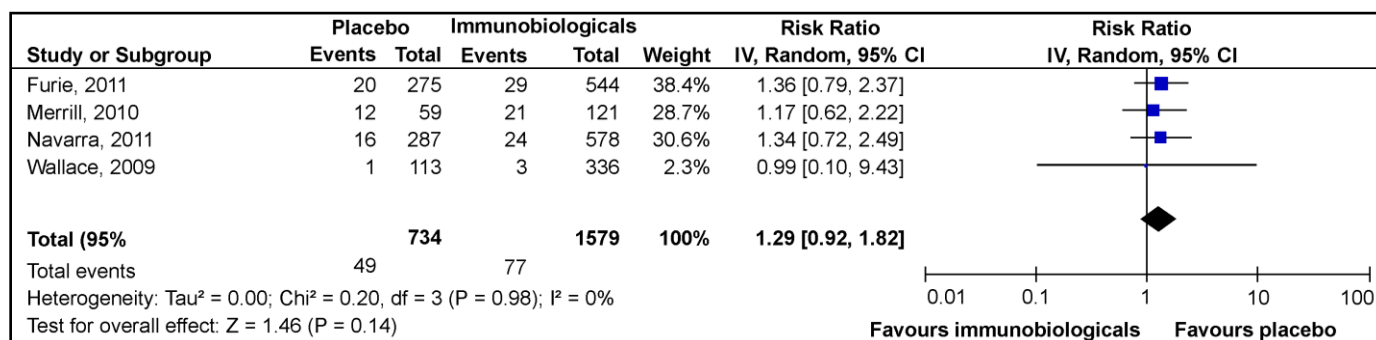


Figura 15. Tolerabilidade dos imunobiológicos – Descontinuação por falta de eficácia. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Quanto à tolerabilidade dos imunobiológicos, foi avaliada primeiramente a descontinuação em virtude da falta de eficácia destes medicamentos frente ao grupo placebo. Mais uma vez não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos analisados, tanto para o resultado global como para os estudos analisados individualmente. O resultado de I^2 igual à zero indica ausência de heterogeneidade entre os grupos desta análise, o qual foi mantido após a retirada sequencial de cada estudo.

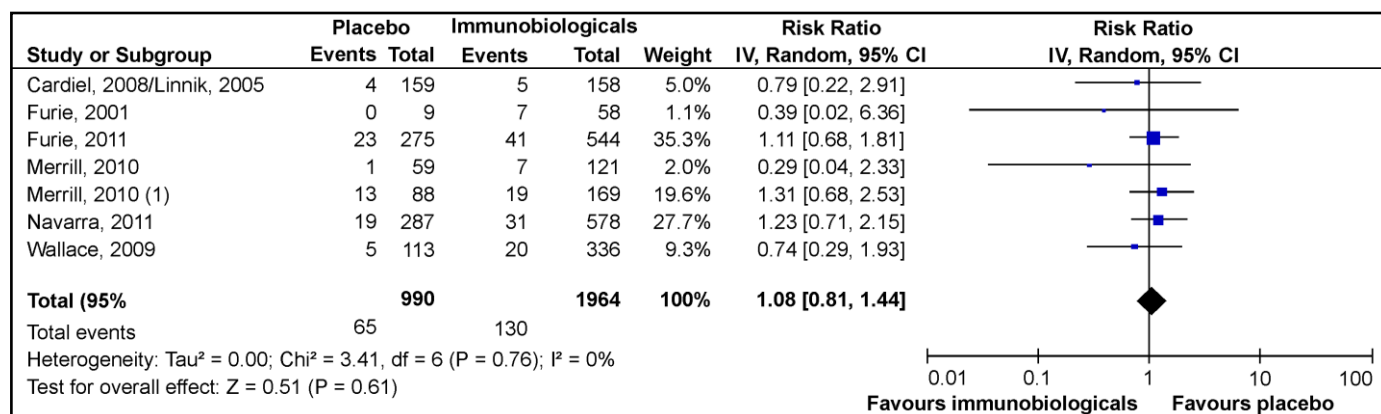


Figura 16. Tolerabilidade dos imunobiológicos – Descontinuação por evento adverso. CI = confidence interval; IV = inverse variance.

Ainda compondo a avaliação da tolerabilidade dos imunobiológicos, foi realizada análise da descontinuação por evento adverso. Foi verificado que não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado com imunobiológicos e o tratado com placebo. Não foi constatada heterogeneidade entre os grupos incluídos, uma vez que o valor de I^2 resultou em zero, valor este mantido após a realização da análise de sensibilidade. Estes resultados indicam uma boa tolerabilidade dos imunobiológicos quando utilizados no tratamento do LES, ou seja, não há um risco iminente de abandono do tratamento, seja por falta de eficácia como por ocorrência de eventos adversos.

Os resultados da meta-análise da segurança dos imunobiológicos revelam um perfil de segurança satisfatório destes medicamentos no que diz respeito ao tratamento do LES. Isto foi constatado uma vez que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos avaliados (imunobiológicos e placebo) para todos os parâmetros de reações adversas analisados. Não foram encontrados valores de I^2 acima de 50% nas análises realizadas, indicando ausência de alta heterogeneidade entre os estudos incluídos nesta análise.

Estes dados são de suma importância visto que os agentes biológicos correspondem a uma tecnologia avançada no ramo da saúde, tendo elevado custo e emprego somente em casos específicos. No Brasil, o paciente pode ter acesso ao belimumabe mediante demanda judicial, processo que tem sido alvo de intensos debates. A judicialização da saúde promove grandes preocupações em nível de saúde pública, uma vez que interfere no ciclo da Assistência Farmacêutica de modo

a criar um sistema de compras “paralelo”, desviando-se da alocação de recursos previamente planejada. Além disso, por favorecer indivíduos que possuem maior acesso à justiça e consistir em ações de cunho individual, o processo de judicialização da saúde pode contrair princípios do SUS, tais como a integralidade e equidade. A segurança do paciente mediante prescrições de novos medicamentos também deve ser avaliada de modo criterioso, a fim de garantir que as novas tecnologias sejam introduzidas de forma crítica no país (PEPE, 2010). Destarte, verifica-se mais uma vez a relevância de gerar dados de eficácia e segurança de novos medicamentos, de modo a garantir o estabelecimento de evidências científicas de qualidade a respeito destas novas tecnologias em saúde.

Os dados de tolerabilidade dos imunobiológicos apontam para o bom perfil de segurança destes medicamentos, evidenciando a importância avaliar a possibilidade de incorporação destas novas tecnologias à saúde pública. Contudo, apesar de os resultados relativos à segurança destes medicamentos terem se mostrado satisfatórios, ainda se faz necessária a realização de uma meta-análise referente à eficácia destes agentes, de modo a possibilitar a reunião da melhor evidência possível para a inclusão responsável destes medicamentos no campo da saúde pública. Para tanto, é necessário que sejam conduzidos mais ensaios clínicos randomizados com estes agentes.

Os estudos primários selecionados por meio da revisão sistemática compararam o tratamento medicamentoso com placebo. Este tipo de comparação apresenta certa limitação quanto ao nível de evidência, uma vez que se deve considerar a incorporação de novas terapias mediante uma diferença relevante entre o medicamento e o placebo, o que nem sempre é demonstrado nos ensaios clínicos. Em outras palavras, muitos estudos comprovam que determinado medicamento é mais eficaz em relação ao placebo, porém esta maior eficácia pode não ser suficientemente significativa para que o tratamento seja incorporado à rede pública de saúde. Além disso, os estudos clínicos encontrados não compararam as novas terapias com o tratamento atualmente preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do LES (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Embora a estratégia de busca tenha contemplado vinte medicamentos, foram extraídos dados relativos a somente seis imunobiológicos, possibilitando a realização das meta-análises previamente elucidadas. Os dados que possibilitariam a realização de meta-análises referentes aos demais medicamentos incluídos na

estratégia de busca não se encontram disponíveis na literatura, uma vez que não há ensaios clínicos randomizados publicados à respeito da eficácia e segurança destes imunobiológicos para o tratamento do LES. Isto evidencia que muitos agentes terapêuticos são empregados de modo *off label* para o tratamento de diversas doenças. O termo *off label*, para o qual não existe uma tradução na língua portuguesa, refere-se ao uso de produtos cujos registros não constam na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como ao uso para fins diferentes do recomendado pela bula (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS; SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). O emprego de medicamentos visando uma finalidade distinta da sua indicação preconizada pela bula tem como fundamento a experiência clínica de uso, e não dados científicos gerados por ensaios clínicos.

É esperado que, no futuro próximo, sejam realizados e publicados estudos clínicos referentes aos medicamentos imunobiológicos, uma vez que o uso *off label* de várias substâncias conduzem à pesquisa científica no sentido de suscitar dados com nível de evidência estimável. Isto demonstra, mais uma vez, a importância da medicina baseada em evidências, uma vez que não bastam subsídios da experiência clínica para que um determinado medicamento se torne disponível a toda a população, mas sim são necessários dados concretos da literatura científica para tal.

6 CONCLUSÃO

O belimumabe, em ambas as doses avaliadas (1 mg/kg e 10 mg/kg), apresentou maior eficácia em relação ao grupo placebo, bem como um bom perfil de segurança e tolerabilidade, estes últimos indicados pela ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com o imunobiológico e com placebo.

Nesta meta-análise foi possível incluir somente quatro ensaios clínicos, o que indica que mais estudos são necessários para a obtenção de dados mais concretos a respeito principalmente da eficácia do belimumabe. Entretanto, os resultados de segurança e tolerabilidade mostraram-se bastante favoráveis ao tratamento com este imunobiológico em pacientes com LES.

Quanto à meta-análise da segurança dos imunobiológicos em um panorama geral, os dados gerados mostram que estes medicamentos possuem um perfil de segurança satisfatório para o tratamento do LES. No entanto, ainda se faz necessária a condução de mais ensaios clínicos para a realização de uma meta-análise referente à eficácia destes agentes.

Nos últimos anos, novos medicamentos biológicos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento de diferentes patologias, sendo que alguns deles já possuem uso *off label* para o LES. No entanto, poucas informações são disponibilizadas na literatura quanto à eficácia e segurança desses medicamentos, principalmente em relação ao seu uso a longo prazo. Este estudo pode servir de subsídio para os gestores da saúde no Brasil, fornecendo uma compilação dos estudos clínicos já realizados para esse fim, além de contribuir para a revisão do tratamento do LES no nosso país.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. x, 564 p.

ACHOUR, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus in the elderly. **Rheumatology International**, v. 32, n. 5, p.1225-9, 2012.

ATALLAH, N.A. e CASTRO, A.A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnóstico & Tratamento**, v.2, n. 2, p.12-15, 1997.

AZEVEDO, V.F.; FAVRETTO, L. G.; SANTOS Jr, M. A. Golimumabe: Um Novo Agente Anti-TNF. **Rev. Med. Res**, v. 12, p. 130-133, 2010.

BÉRTOLO, M. B. *et al.* Consenso Brasileiro De Doenças Reumáticas: Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 10, n. 1, p. 6-14, 2009.

BORBA, E. F. *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

CADA, D. J.; LEVIEN, T. L.; BAKER, D. E. Certolizumab Pegol. **Hospital Pharmacy**, v.43, n.12, p.998-1010, 2008.

CARDIEL, M. H. *et al.* Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus: results of a randomized, controlled phase III trial. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 8, p.2470-80, 2008.

CEPONIS, A.; KAVANAUGH, A. Treatment of psoriatic arthritis with biological agents. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 29, n. 1, p.56-62, 2010.

CERVERA, R. *et al.* Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". **Autoimmunity Reviews**, v. 5, n. 3, p.180-6, 2006.

CHING, H. H. Management of systemic lupus erythematosus in the coming decade: potentials and challenges. **Journal of Rheumatology**, v. 9, n., p.419-424, 2006.

CHUGH, P. K. Lupus: novel therapies in clinical development. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p.212-8, 2012.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS; SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Uso off label: erro ou necessidade?* **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 398-9, 2012.

CONNOLLY, D. J.; O'NEILL, L. A. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics. **Curr Opin Pharmacol**, v. 12, n. 4, p.510-8, 2012.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Comunicação Científica**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

DALL'ERA, M. *et al.* Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 12, p.4142-50, 2007.

DIB, R. P. E. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, n. 9237, p.1255-9, 2000.

ELMANN, A. *et al.* Altered gene expression in mice with lupus treated with edratide, a peptide that ameliorates the disease manifestations. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 7, p.2371-81, 2007.

EZRA, N.; JORIZZO, J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, n. 4, p.327-34, 2012.

FERNANDEZ, D. *et al.* Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 9, p.2983-8, 2006.

FU, S. M.; DESHMUKH, U. S.; GASKIN, F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. **Journal of Autoimmunity**, v. 37, n. 2, p.104-12, 2011.

FURIE, R. A. *et al.* Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. **J Rheumatol**, v. 28, n. 2, p.257-65, 2001.

FURIE, R. *et al.* Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther**, v. 10, n. 5, p.R109, 2008.

FURIE, R. A. *et al.* Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index. **Arthritis Rheum**, v. 61, n. 9, p.1143-51, 2009.

FURIE, R. *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 63, n. 12, p.3918-30, 2011.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p.549-556, 2004.

GENOVESE, M. C. *et al.* Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 6, p.1185-91, 2012.

HAHN, B. H. Targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes, failures and future. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, Suppl 1, p.i64-i66, 2011.

HARVEY, P. R.; GORDON, C. B-Cell Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus : Successes and Challenges. **BioDrugs**, v., n., 2013.

HUEDO-MEDINA, T. B. *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? **Psychol Methods**, v. 11, n. 2, p.193-206, 2006.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v.17, n. 1, p.1-12, 1996.

KEYSTONE, E. C. Safety of biologic therapies-an update. **J Rheumatol Suppl**, v.32, Suppl 74, p.8-12, 2005.

LITTELL, J., *et al.* **Systematic Reviews e Meta-Analysis**. New York, Oxford University Press, Inc. 2008.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 285-288, 2000.

LUIJTEN, K. M. *et al.* The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. **Autoimmun Rev**, v. 11, n. 5, p.326-9, 2012.

MANSON, J. J.; RAHMAN, A. Systemic lupus erythematosus. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 1, n., p.6, 2006.

MARZO-ORTEGA, H. *et al.* Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 11, p.1568-75, 2005.

MCBRIDE, J. M. *et al.* Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 11, p.3666-76, 2012.

MERRILL, J. T. *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 1, p.222-33, 2010.

MERRILL, J. T. *et al.* The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 10, p.3077-87, 2010.

MERRILL, J. T. *et al.* Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon alpha monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 11, p.1905-13, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Certolizumabe Pegol para o tratamento da Doença de Crohn. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Certolizumabe_Pegol_Doenca_de_Crohn_CP.pdf> Acesso em: 14 de ago. de 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria n. 100, de 7 de fevereiro de 2013.

MOK, M. Y. The immunological basis of B-cell therapy in systemic lupus erythematosus. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 13, n. 1, p.3-11, 2010.

MORSCHHAUSER, F. *et al.* Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. **Ann Oncol**, v. 21, n. 9, p.1870-6, 2010.

NAVARRA, S. V. *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 377, n. 9767, p.721-31, 2011.

NOWLING, T. K.; GILKESON, G. S. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. **Arthritis Res Ther**, v. 13, n. 6, p.250, 2011.

O'NEILL, S. G.; SCHRIEBER, L. Immunotherapy of systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 6, p.395-402, 2005.

OSTENDORF, B. *et al.* Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 4, p.630-3, 2005.

PAPP, K. *et al.* Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., p.9, 2012.

PEPE, V. L. E. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010.

PETRI, M. *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 8, p.2677-86, 2012.

PETRI, M. *et al.* Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: A phase 1 randomized controlled, dose-escalation study. **Arthritis Rheum**, v., n., 2013.

POSTAL, M.; COSTALLAT, L. T.; APPENZELLER, S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. **International Journal of Rheumatology**, v. 2012, n., p.578641, 2012.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 9, p.929-39, 2008.

RAMSEY-GOLDMAN, R.; ISENBERG, D. A. Systemic Lupus Erythematosus Measures. **Arthritis & Rheumatism**, v. 49, n. 5, p. 225-233, 2003.

REYNOLDS, J. M. *et al.* Toll-like receptor 4 signaling in T cells promotes autoimmune inflammation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n. 32, p.13064-9, 2012.

REICHERT, J. M. Which are the antibodies to watch in 2013? **MAbs**, v. 5, n. 1, p.1-4, 2013.

RIERA, R.; ABREU, M. M.; CICONELLI, R. M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, supl. 1, p. 8-11, 2006.

ROBSON, M. G.; WALPORT, M. J. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Clinical and Experimental Allergy**, v. 31, n. 5, p.678-85, 2001.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 115-123, 2004.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 2012. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992_109700.pdf>. Acesso em: 20 de mar. de 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8754/1098601_109700.pdf>. Acesso em: 20 de março de 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina)**. Disponível em: <http://www.projetoDiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php>. Acesso em: 11/5/2012.

SOLIMAN, M. M. *et al.* Rituximab or a second anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-TNF? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Care & Research**, v., n., 2012.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. P. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

SWEETMAN, S. C. ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 2011. 4160pp. Available on: <http://www-thomsonhc-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_P_R/evidencexpert/CS/92F7E7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD_SYNC/A67A88/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PF_ActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=21348-y&contentSetId=30&title=Belimumab&servicesTitle=Belimumab&topicId=null> Accessed at: October 5, 2012.

TAK, P. P. *et al.* Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 1, p.61-72, 2008.

THE COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0. Oxford, England, Higgins JPT, Green S, editors. 2011.

THOMAS, L. *et al.* Incidence of New-onset and Flare of Preexisting Psoriasis During Rituximab Therapy for Rheumatoid Arthritis: Data from the French AIR Registry. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 5, p.893-8, 2012.

THOMPSON, C. A. First new lupus drug approved in half-century. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 8, p.646, 2011.

TULLUS, K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 5, p.727-32, 2012.

VAN DER HEIJDE, D. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 7, p.2136-46, 2006.

WALLACE, D. J. *et al.* A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 61, n. 9, p.1168-78, 2009.

WALLACE, D. J. *et al.* Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. **Ann Rheum Dis**, v., n., 2013.

WEINBLATT, M. E. *et al.* Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n., 2012.

Anexo 1: Palavras - chave

MEDLINE

#1 (((((((clinical[Title/Abstract]) AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms]) OR clinical trial[Publication Type]) OR random*[Title/Abstract]) OR random allocation[MeSH Terms]) OR therapeutic use[MeSH Subheading]

#2 Systemic lupus erythematosus[Title/Abstract]

#3 (((((((((((((((((((Etanercept[Title/Abstract]) OR Adalimumab[Title/Abstract]) OR Golimumab[Title/Abstract]) OR Certolizumab pegol[Title/Abstract]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR Ocrelizumab[Title/Abstract]) OR Epratuzumab[Title/Abstract]) OR Abetimus[Title/Abstract]) OR Edratide[Title/Abstract]) OR Belimumab[Title/Abstract]) OR Atacicept[Title/Abstract]) OR Abatacept[Title/Abstract]) OR Efalizumab[Title/Abstract]) OR Sirolimus[Title/Abstract]) OR Infliximab[Title/Abstract]) OR Sifalimumab[Title/Abstract]) OR Rontalizumab[Title/Abstract]) OR Anakinra[Title/Abstract]) OR Tocilizumab[Title/Abstract]) OR Eculizumab[Title/Abstract]

#4 ((letter[Publication Type]) OR newspaper article[Publication Type]) OR comment[Publication Type]

#1 AND #2 AND #3 AND hasabstract NOT #4

Filtros: Species (Humans); Article types (Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial); Languages (English; German; Portuguese; Spanish).

COCHRANE

#1 (clinical):ti,ab,kw and (trial):ti,ab,kw or (clinical trial*):ti,ab,kw or (random*):ti,ab,kw or (therapeutic use):ti,ab,kw in Trials

#2 (Systemic lupus erythematosus):ti,ab,kw in Trials

#3 (Etanercept OR Adalimumab OR Golimumab OR Certolizumab pegol):ti,ab,kw or (Rituximab OR Ocrelizumab OR Epratuzumab OR Abetimus):ti,ab,kw or (Edratide OR Belimumab OR Atacicept OR Abatacept):ti,ab,kw or (Efalizumab OR Sirolimus OR Infliximab OR Sifalimumab):ti,ab,kw or (Rontalizumab OR Anakinra OR Tocilizumab OR Eculizumab):ti,ab,kw in Trials

#4 (letter):pt or (newspaper article):pt or (comment):pt

#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Trials)

* ti, ab, kw = Title, Abstract or Key Words

* pt = Publication Type

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACT (IPA)

#1 (clinical and trial).ab. or clinical trial.pt. or random*.ab. or random allocation.rs. or clinical trials.rs.

#2 Systemic lupus erythematosus.ab.

#3 (Etanercept or Adalimumab or Golimumab or Certolizumab pegol or Rituximab or Ocrelizumab or Epratuzumab or Abetimus or Edratide or Belimumab or Atacicept or Abatacept or Efalizumab or Sirolimus or Infliximab or Sifalimumab or Rontalizumab or Anakinra or Tocilizumab or Eculizumab).ab.

#1 AND #2 AND #3

* ab = Abstract

* pt = Publication Type

* rs = Related Concept Heading

SCIENCE DIRECT (SCOPUS)

#1 (TITLE-ABS-KEY(clinical) AND TITLE-ABS-KEY(trial) OR TITLE-ABS-KEY(clinical trials) OR TITLE-ABS-KEY(random*) OR TITLE-ABS-KEY(random allocation) OR TITLE-ABS-KEY(therapeutic use))

#2 TITLE-ABS-KEY(systemic lupus erythematosus)

#3 (TITLE-ABS-KEY(etanercept) OR TITLE-ABS-KEY(adalimumab) OR TITLE-ABS-KEY(golimumab) OR TITLE-ABS-KEY(certolizumab pegol) OR TITLE-ABS-KEY(rituximab) OR TITLE-ABS-KEY(ocrelizumab) OR TITLE-ABS-KEY(epratuzumab) OR TITLE-ABS-KEY(abetimus) OR TITLE-ABS-KEY(edratide) OR TITLE-ABS-KEY(belimumab) OR TITLE-ABS-KEY(atacept) OR TITLE-ABS-KEY(abatacept) OR TITLE-ABS-KEY(efalizumab) OR TITLE-ABS-KEY(sirolimus) OR TITLE-ABS-KEY(infliximab) OR TITLE-ABS-KEY(sifalimumab) OR TITLE-ABS-KEY(rontalizumab) OR TITLE-ABS-KEY(anakinra) OR TITLE-ABS-KEY(tocilizumab) OR TITLE-ABS-KEY(eculizumab))

#1 AND #2 AND #3

Filtros: Document Type (Article, Article in Press); Key Word (Human; Systemic lupus erythematosus; Humans; Clinical trial; Lupus Erythematosus, Systemic; Controlled study); Source Type (Journals); Language (English, German, Portuguese, Spanish).

SCIELO

#1 Etanercept AND Lupus

#2 Adalimumab AND Lupus

#3 Golimumab AND Lupus

#4 Certolizumab pegol AND Lupus

#5 Rituximab AND Lupus

#6 Ocrelizumab AND Lupus

#7 Epratuzumab AND Lupus

#8 Abetimus AND Lupus

#9 Edratide AND Lupus

#10 Belimumab AND Lupus

- #11** Atacicept AND Lupus
- #12** Abatacept AND Lupus
- #13** Efalizumab AND Lupus
- #14** Sirolimus AND Lupus
- #15** Infliximab AND Lupus
- #16** Sifalimumab AND Lupus
- #17** Rontalizumab AND Lupus
- #18** Anakinra AND Lupus
- #19** Tocilizumab AND Lupus
- #20** Eculizumab AND Lupus.

Anexo 2: Tabelas para extração de dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Tabela 01 Para extração de dados basais dos pacientes incluídos nos estudos

| Estudo/ Tratamento | N | Idade (anos) | ISS prévio nº (%) | CE prévio nº (%) | AM prévio nº (%) | Duração da doença (anos) | SELENA- SLEDAI | SDI | Anti- dsDNA (UI/mL) | ANA ≥ 1:80 nº (%) | ANA nº (%) | C3 ≤ LLN nº (%) | C3 (mg/mL) |
|-----------------------|---|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----|---------------------------|-------------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |

NOTAS: N = número de pacientes; ISS = Imunossupressor; CE = Corticosteróides; AM = Antimalárico; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index; SDI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; ANA= antinuclear antibody; LLN = lower limit of normal (< 90 mg/dL).

Tabela 02 Para extração de dados de eficácia dos estudos clínicos (utilizados na meta-análise do belimumabe)

| Estudo/ Tratamento | N | SRI | | Redução ≥ 2 no escore SELENA- SLEDAI nº (%) semana 52 | Redução ≥ 4 no escore SELENA- SLEDAI nº (%) | | Normalização de C3 < LLN | | Negativação de anti- dsDNA | |
|-----------------------|---|--------------|--------------|--|---|--------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| | | semana 52 | semana 72 | | semana 52 | semana 72 | semana 52 | semana 72 | semana 52 | semana 72 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

NOTAS: N = número de pacientes; SRI = SLE (Systemic lupus erythematosus) Responder Index; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; LLN = lower limit of normal (< 90 mg/dL).

Tabela 03 Para extração de dados de segurança dos estudos clínicos (utilizados na meta-análise do belimumabe)

| Estudo/ Tratamento | N | Evento adverso N (%) | Evento adverso sério N (%) | Evento adverso severo N (%) | Morte N (%) | Neoplasias N (%) | Infecções N (%) | Reações à infusão N (%) | Tolerabilidade | |
|-----------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|--|---|
| | | | | | | | | | Descontinuação por falta de eficácia N (%) | Descontinuação por evento adverso N (%) |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

NOTAS: N = número de pacientes.

Tabela 04 Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados

| Estudo/Tratamento | Randomizado | Método adequado | Duplo- cego | Método adequado | Descrição de perdas e exclusão | TOTAL |
|-------------------|-------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------|-------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

NOTAS: SIM = 1 ponto; NÃO = 0 pontos; Método de randomização inadequado = -1 ponto; Método de cegamento inadequado = -1 ponto. TOTAL ≥ 3 pontos = Boa qualidade metodológica

Tabela 05 Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados

| Estudo | Adequate sequence generation? | Allocation concealment? | Blinding? | Incomplete outcome data addressed? | Free of selective reporting? | Free of other bias? |
|--------|-------------------------------------|----------------------------|-----------|---|------------------------------------|------------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

NOTAS: SIM = baixo risco de viés; NÃO = alto risco de viés

Anexo 3: Artigos excluídos após leitura na íntegra

Quadro 01 Estudos excluídos a partir da sua leitura na íntegra

| Autor | Ano | Título | Motivo da exclusão |
|-----------------|------------|--|---|
| Alarcón-Segovia | 2003 | LJP 394 for the Prevention of Renal Flare in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. | Mudou o protocolo para outra dose do medicamento |
| Looney | 2004 | B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. | Não compara o tratamento com grupo placebo |
| Cardiel | 2005 | Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. | Descreve os dados de outros estudos |
| Linnik | 2005 | Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. | Descreve os dados de outro estudo |
| Tanaka | 2007 | A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. | Não compara o tratamento com grupo placebo |
| Pena-Rossi | 2009 | An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. | Avalia desfechos que não são do interesse do presente estudo |
| Andrade-Ortega | 2010 | Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study | Não compara o tratamento com grupo placebo |
| Illei | 2010 | Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. | Não é randomizado e não compara o tratamento com grupo placebo |
| Jacobi | 2010 | Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. | Não apresenta dados de eficácia e segurança |
| Nestorov | 2010 | Pharmacokinetics and Immunoglobulin Response of Subcutaneous and Intravenous Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. | Não apresenta os dados basais dos pacientes incluídos no estudo, os quais são apresentados em outro ensaio clínico angariado pela estratégia de busca |
| Burness | 2011 | Belimumab: in systemic lupus erythematosus. | Descreve os dados de outros estudos |
| Tony | 2011 | Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). | Aborda outras doenças |